

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**Cáncer diferenciado de tiroides.  
Tratamiento quirúrgico. Asignación de grupos de  
riesgo y análisis de supervivencia  
(Estudio uni y multivariante)**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Francisco Javier Guadarrama González**

DIRECTOR

**Eduardo Ferrero Herrero**

Madrid, 2017

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



**CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES.  
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. ASIGNACIÓN DE  
GRUPOS DE RIESGO Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA  
(ESTUDIO UNI Y MULTIVARIANTE)**

TESIS DOCTORAL

**AUTOR: FRANCISCO JAVIER GUADARRAMA GONZÁLEZ**

**DIRECTOR: EDUARDO FERRERO HERRERO**

**MADRID, 2015**



***A MIS PADRES***



## ***AGRADECIMIENTOS***

### **Quiero expresar mi más sincero agradecimiento**

Al director de esta tesis, Dr. Eduardo Ferrero Herrero, Jefe de Servicio de Cirugía General, del Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital Universitario 12 de Octubre. Profesor Asociado de Cirugía en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Acreditación de Profesor Contratado Doctor Área de Cirugía por la Agencia Nacional de Evaluación de Calidad (ANECA), por su interés, su insistencia, su entusiasmo y su inestimable ayuda en cada paso de este trabajo.

A la Unidad de Investigación-Epidemiología Clínica del Hospital Universitario 12 de Octubre (D. David Lora Pablos y Dr. Agustín Gómez de la Cámara), por su colaboración en la elaboración del análisis estadístico.

A los Dres. Andrés Pérez Barrios y Miguel Ángel Martínez del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario 12 de Octubre, por su ayuda en la recopilación, revisión y estudio de los hallazgos histológicos

Al Dr. Manuel Lomas Espadas, Jefe de Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo B del Hospital Universitario 12 de Octubre, por su gran interés, comprensión y ayuda en la realización de este trabajo.

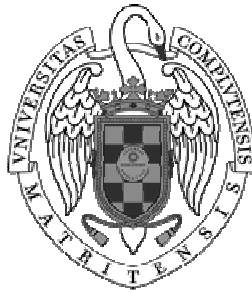
Al Dr. Manuel Hidalgo Pascual, Jefe de Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo "B" del Hospital Universitario 12 de Octubre y Profesor Titular de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid, por su apoyo e interés mostrado durante el desarrollo de esta tesis doctoral.

A los cirujanos del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo B del Hospital Universitario 12 de Octubre, que con su cercanía y sacrificio han posibilitado la realización de este trabajo.

A mis padres, a quienes debo todo lo que soy, por su apoyo y amor incondicional.

A MariLuz, por compartir éste y otros muchos proyectos.





Facultad de Medicina  
Departamento de Cirugía

**Eduardo Ferrero Herrero**, Dr. Eduardo Ferrero Herrero, Jefe de Servicio de Cirugía General, del Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital Universitario 12 de Octubre. Profesor Asociado de Cirugía en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Acreditación de Profesor Contratado Doctor Área de Cirugía por la Agencia Nacional de Evaluación de Calidad (ANECA)

CERTIFICA: Que D. Fco. Javier Guadarrama González ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado **CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO, ASIGNACIÓN DE GRUPOS DE RIESGO Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA**, como Tesis Doctoral para optar al grado de Doctor dentro del Programa de Doctorado de Cirugía.

Para que conste, firmo el presente en Madrid a treinta de Septiembre de dos mil quince.

Eduardo Ferrero Herrero







### *Informe del Director de la Tesis Doctoral*

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	FRANCISCO JAVIER GUADARRAMA GONZÁLEZ
Título de la Tesis	CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. ASIGNACIÓN DE GRUPOS DE RIESGO Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA. (Estudio uni y multivariante).
Facultad o Centro	FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	EDUARDO FERRERO HERRERO
Centro al que pertenece y dirección	HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE. Avenida de Andalucía s/n
D.N.I./Pasaporte	50414949-F
e-mail	eduardo.ferrero@salud.madrid.org

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

**INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):**

El tema del presente estudio es de gran trascendencia en la actualidad por la elevada incidencia que comporta esta patología. Por este motivo el planteamiento de nuevas y más eficaces alternativas de seguimiento abre un esperanzador futuro para encontrar nuevas y más eficaces alternativas terapéuticas.

En la Introducción se actualiza éste tema con una bibliografía que recoge los trabajos

clásicos, así como las últimas publicaciones, tanto de la epidemiología como de las terapias correspondientes. La Justificación y objetivos del trabajo son claros y concisos. El Material y Métodos se caracterizan por su rigor metodológico, dada la complejidad del trabajo. La sistemática de recogida de datos está suficientemente explicada, así como el análisis estadístico.

Los Resultados de este estudio permiten verificar el objetivo de la Investigación y se exponen con gran claridad, incluyéndose numerosas tablas y gráficos que permiten una comprensión clara de los principales resultados.

Finalmente, en la Discusión se integran todos los datos obtenidos tras el estudio de las alteraciones que comportan esta patología.

Las Conclusiones obtenidas de este trabajo son de gran interés porque demuestran la utilidad de los presentes resultados. La importancia de este trabajo se fundamenta en que sus resultados permiten, en primer lugar, un mejor conocimiento de la evolución de esta patología y además supone una esperanzadora alternativa terapéutica para los pacientes que sufren esta enfermedad.

Por todas las razones expuestas considero que este trabajo es de incalculable valor en el campo de la cirugía y que puede optar su autor a la obtención del Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Madrid, a

Fdo.:

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.

# ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>27</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>33</b>
<b>1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD .....</b>	<b>35</b>
<b>2. FACTORES DE RIESGO .....</b>	<b>41</b>
2.1 LA RADIACIÓN IONIZANTE.....	41 -
2.2 INGESTA DE YODO .....	43 -
2.3 LA HISTORIA FAMILIAR .....	43 -
<b>3. FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS .....</b>	<b>44</b>
3.1 EDAD .....	44 -
3.2 SEXO.....	45 -
<b>4. FACTORES PRONOSTICOS HISTOPATOLOGICOS .....</b>	<b>46</b>
4.1 TAMAÑO .....	46 -
4.2 LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR Y LA INFILTRACIÓN EXTRATIROIDEA.....	46 -
4.3 SUBTIPO DE TUMOR .....	47 -
4.3.1 Cáncer papilar de tiroides (CPT) .....	48 -
4.3.1.1 Variante de células altas ("tall-cell").....	50 -
4.3.1.2 Variante de células columnares .....	52 -
4.3.1.3 Variante esclerosante difusa (VED) .....	53 -
4.3.1.4 Variante "Hobnail" (clavo) .....	54 -
4.3.1.5 Variante de células claras .....	54 -
4.3.1.6 Variante folicular difusa .....	54 -
4.3.1.7 Variante oxifílica u oncocítica.....	55 -
4.3.1.8 Variante "whartin-like" .....	55 -
4.3.1.9 Variante sólida o trabecular .....	55 -
4.3.2 Cáncer folicular de tiroides (CFT ) .....	56 -
4.3.2.1 Carcinoma de células de Hürthle.....	58 -
4.4 LA INVASIÓN VASCULAR.....	59 -
4.5 CONTENIDO DE ADN NUCLEAR DE LA CÉLULA TUMORAL.....	60 -
4.6 METÁSTASIS.....	60 -
<b>5. FACTORES PRONOSTICOS MOLECULARES.....</b>	<b>63</b>
<b>6. SISTEMAS DE ASIGNACION DE GRUPOS DE RIESGO .....</b>	<b>66</b>
6.1 EL SISTEMA EORTC .....	67 -
6.2 EL SISTEMA AGES (Age/ Grade tumor /Extent/Size) .....	68 -
6.3 EL SISTEMA AMES (Age/distant Metastasis/Extent/Size).....	68 -
6.4 MACIS (Metastasis/Age/Completeness of resection/Invasion/Size).....	69 -
6.5 EL SISTEMA TMN (Tumor/ Node/ Metastasis) 7ª Edición 2010 .....	70 -
6.6 EL SISTEMA NTCTCS.....	71 -
6.7 EL SISTEMA OHIO.....	72 -
6.8 EL SISTEMA ESPAÑOL.....	73 -
6.9 UNIVERSIDAD DE CHICAGO (Clase Clínica) .....	73 -
6.10 SISTEMA NOGUICHI.....	74 -
6.11 SISTEMA GAMES (Grade/Age/Metastases/Extent/Size).....	74 -
6.12 SISTEMA MÜNSTER .....	75 -
6.13 SISTEMA UAB & MDA .....	75 -
6.14 SISTEMA CIH.....	76 -
6.15 SISTEMA ANKARA .....	76 -
6.16 SISTEMA DAME(Dna ploidy/Age/Metastases/Extent/Size) .....	77 -

6.17 SISTEMA SAG (Sex/Age/Grae) .....	77 -
<b>7. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO Y REESTADIFICACIÓN DEL RIESGO.....</b>	<b>78</b>
7.1 LA EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA INICIAL A LA TERAPIA .....	80 -
7.2 TIROGLOBULINA SÉRICA.....	81 -
7.3 <sup>131</sup> I.....	82 -
7.4 ANTICUERPOS ANTITIROGLOBULINA.....	83 -
7.5 PRUEBAS DE IMAGEN.....	84 -
7.6 SEGUIMIENTO INICIAL .....	85 -
7.7 SEGUIMIENTO A PARTIR DEL SEGUNDO AÑO .....	85 -
<b>8. CIRUGÍA TIROIDEA.....</b>	<b>89</b>
8.1 INTRODUCCIÓN.....	89 -
8.2 ABORDAJE QUIRÚRGICO DEL TIROIDES Y SU SEGUIMIENTO .....	91 -
8.3 LA DISECCIÓN GANGLIONAR DE CUELLO .....	94 -
8.3.1 Recuerdo Anatómico de los espacios ganglionares del cuello.....	94 -
8.3.1.1 Compartimental.....	94 -
8.3.1.2 Guerrier .....	96 -
8.3.1.3 Clasificación del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center .....	97 -
8.3.1.4 Clasificación del M.D. Anderson Hospital (Houston).....	98 -
8.3.2 Indicaciones .....	99 -
8.4 COMPLICACIONES.....	102 -
8.4.1 Hipoparatiroidismo.....	102 -
8.4.2 Lesiones del nervio recurrente y nervio laríngeo superior.....	104 -
<b>JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>107</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>111</b>
<b>1. AMBITO DE ESTUDIO: EL ÁREA SANITARIA 11. CARACTERÍSTICAS SOCIO- DEMOGRÁFICAS.....</b>	<b>113</b>
1.1 DISTRIBUCIÓN DEL ÁREA SANITARIA.....	113 -
1.2 ESTRUCTURA DE LA POBLACIÓN DEL ÁREA 11.....	114 -
1.3 CÁNCER DE TIROIDES EN EL HOSPITAL 12 DE OCTUBRE.....	115 -
<b>2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS PACIENTES AL ESTUDIO.....</b>	<b>117</b>
2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	117 -
2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	117 -
<b>3. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>118</b>
<b>4. DATOS A ESTUDIO.....</b>	<b>119</b>
4.1 PERIODO PREOPERATORIO.....	119 -
4.1.1 Datos epidemiológicos .....	120 -
4.1.2 Pruebas Complementarias .....	120 -
4.1.2.1 Estudio Ecográfico .....	120 -
4.1.2.2 Estudio Gammagráfico.....	120 -
4.1.2.3 PAAF.....	121 -
4.1.2.4 Estudio hormonal funcional .....	121 -
4.1.2.5 Tiroglobulina sérica .....	122 -
4.2 PERIODO PERIOPERATORIO.....	122 -
4.2.1 Tratamiento Quirúrgico.....	122 -
4.2.1.1 Causa de la Cirugía.....	125 -
4.2.1.2 Tipo de tiroidectomía .....	125 -
4.2.1.3 Disección ganglionar.....	125 -
4.2.1.4 Tiempos quirúrgicos.....	125 -
4.2.1.5 Causa de la reintervención.....	125 -
4.2.1.6 Ganglios totales extirpados.....	125 -

4.2.1.7 Complicaciones postoperatorias .....	125 -
4.2 Estudio Histopatológico .....	126 -
4.2.2.1 Anatomía Patológica revisada .....	126 -
4.2.2.2 Variantes histológicas .....	126 -
4.2.2.3 Localización Capsular .....	126 -
4.2.2.4 Tamaño Tumoral .....	126 -
4.2.2.5 Invasión tejidos blandos .....	127 -
4.2.2.6 Invasión vascular .....	127 -
4.3 PERIODO POSTOPERATORIO Y SEGUIMIENTO.....	127 -
4.3.1 Tratamiento con <sup>131</sup> I.....	127 -
4.3.1.1 Radiación.....	127 -
4.3.1.2 Variante de estudio.....	127 -
4.3.2 Tiroglobulina.....	128 -
4.3.3 Grupos de clasificación .....	128 -
4.3.3.1 TNM .....	128 -
4.3.3.2 MACIS .....	128 -
4.3.3.3 AGES.....	128 -
4.3.3.4 AMES .....	129 -
4.3.3.5 ATA .....	129 -
4.3.4 Datos de seguimiento .....	129 -
4.3.4.1 Fecha de tratamiento quirúrgico.....	129 -
4.3.4.2 Ecografía de control .....	129 -
4.3.4.3 Analítica de control .....	129 -
4.3.4.4 Fecha libre de enfermedad.....	129 -
4.3.4.5 Fecha de supervivencia .....	130 -
4.3.4.6 Recidiva ganglionar .....	130 -
4.3.4.7 Metástasis a distancia.....	130 -
4.3.4.8 Defunciones .....	130 -
<b>5. ANALISIS ESTADISTICO .....</b>	<b>130</b>
5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO .....	131 -
5.2 ANÁLISIS MULTIVARIABLE .....	133 -
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>135</b>
<b>1. RESULTADOS DEL ANALISIS DESCRIPTIVO.....</b>	<b>137</b>
1.1 GENERALIDADES. EPIDEMIOLOGÍA.....	137 -
1.1.1 Edad y Sexo .....	137 -
1.1.2 Motivo de Consulta .....	139 -
1.2 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS .....	140 -
1.2.1 Ecografía.....	140 -
1.2.2 Gammagrafía .....	142 -
1.2.3 PAAF.....	144 -
1.2.4 Estudio de la función tiroidea.....	146 -
1.3 TECNICA QUIRURGICA.....	147 -
1.3.1 Causa de Cirugía.....	147 -
1.3.2 Técnica Quirúrgica (Tipo de tiroidectomía).....	149 -
1.3.3 Disección ganglionar cervical .....	152 -
1.3.4 Complicaciones postoperatorias .....	154 -
1.4 RESULTADOS HISTOPATOLOGICOS .....	155 -
1.4.1 Anatomía Patológica revisada .....	155 -
1.4.2 Variantes histológicas .....	156 -
1.4.3 Tamaño Tumoral .....	157 -
1.4.4 Invasión capsular .....	158 -
1.4.5 Invasión vascular.....	159 -
1.4.5 Invasión tejidos blandos.....	159 -

1.5 TNM.....	161 -
1.6 TRATAMIENTO CON <sup>131</sup> I.....	164 -
1.7 ASIGNACIÓN DE GRUPOS DE RIESGO.....	169 -
1.7.1 TNM:.....	169 -
1.7.2 MACIS:.....	170 -
1.7.3 AGES.....	171 -
1.7.4 AMES.....	172 -
1.7.5 ATA.....	173 -
<b>2. ESTUDIOS DE SEGUIMIENTO .....</b>	<b>174</b>
2.1 ECOGRAFÍAS DE CONTROL.....	174 -
2.2 ANALÍTICAS DE CONTROL.....	175 -
2.3 RESPUESTA AL TRATAMIENTO (ATA) .....	177 -
<b>3. ANALISIS MULTIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD Y SUPERVIVENCIA GLOBAL .....</b>	<b>183</b>
3.1 DATOS GENERALES.....	184 -
3.1.1 Supervivencia libre de enfermedad .....	184 -
3.1.2 Supervivencia global.....	184 -
3.1.3 Supervivencia Causa dependiente .....	185 -
3.1.4 Recidiva ganglionar .....	185 -
3.1.5 Metástasis a distancia.....	186 -
3.2 ANALISIS DE SUPERVIVENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO.....	187 -
3.2.1 Edad.....	187 -
3.2.2 Sexo.....	188 -
3.2.3 Tipo histológico.....	189 -
3.2.4 Invasión vascular.....	192 -
3.2.5 Tamaño tumoral (T).....	193 -
3.2.6 Localización y número de lesiones.....	194 -
3.2.7 Afectación de partes blandas peritiroideas. ....	197 -
3.2.8 Afectación ganglionar (N).....	200 -
3.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA. GRUPOS DE ESTADIFICACION DE RIESGO.....	205 -
3.3.1 MACIS.....	205 -
3.3.2 AGES.....	210 -
3.3.3 AMES.....	212 -
3.3.4 TMN.....	213 -
3.3.5 ATA.....	215 -
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>221</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>223</b>
<b>2. TÉCNICA QUIRÚRGICA .....</b>	<b>234</b>
<b>3. FACTORES DE RIESGO .....</b>	<b>240</b>
3.1 EDAD Y SEXO.....	240 -
3.3 LOCALIZACIÓN E INVASIÓN TUMORAL .....	241 -
3.4 TIPO HISTOLÓGICO .....	244 -
3.5 METÁSTASIS GANGLIONARES.....	246 -
3.6 METÁSTASIS A DISTANCIA .....	247 -
<b>4. ANALISIS MULTIVARIABLE DE SUPERVIVENCIA. GRUPOS DE RIESGO .....</b>	<b>249</b>
<b>5. REESTADIFICACION DE RIESGO. CRITERIOS ATA .....</b>	<b>259</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>265</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>271</b>

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADN:	Ácido desoxirribonucleico
AJCC:	American Joint Comission Cancer
ATA:	American Thyroid Association
AMES:	Age/distant Metastasis/Extent/Size
AGES:	Age/Grade/Extent/Size
CDT:	carcinoma diferenciado de tiroides
CFT:	cáncer folicular de tiroides
CIH:	Cancer Hospital Institute
CM:	centímetro
CT:	carcinoma de tiroides
CPT:	carcinoma papilar de tiroides
CTMP:	microcarcinoma papilar de tiroides
DAMES:	DNA ploidy/Ages/Metastasis/Extent/Size
DE:	Desviación estándar
DCC:	disección central de cuello
DM:	disección modificada de cuello
DTC:	carcinoma diferenciado de tiroides
EORTC:	European Organization for Research and Treatment of Cancer
Et al:	Y colaboradores
FDG:	Fludesoxiglucosa
G / Gr:	Gramos
Gy	Unidad de radiación Gray
GAMES:	Grade/Ages/Metastasis/Size
HT:	hemitiroidectomía
HD:	hemitiroidectomía derecha
HI:	hemitiroidectomía izquierda
HR/Haz. Ratio	Hazard Ratio
<sup>131</sup> I	yodo-131
ILE:	Intervalo libre de enfermedad
LT4:	L-tiroxina
MACIS:	Metastasis/Age/Completeness of resection/Invasion/Size
MAPK:	Proteína kinasa de actividad mutada
MBq:	Megabecquerel



mCi:	Milicurio
MDA:	MD Anderson
MF:	Multifocal
Mg:	Miligramo
ML:	Mililitro
MM:	Milímetro
MM /MMOL	Milimol
MU:	miliunidades
N:	Número de individuos
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
NTCTCS:	National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group
Ng:	nanogramo
NR:	No realizado
PAAF:	punción aspiración con agua fina
PET:	Tomografía de emisión de positrones
PVE:	Proporción de varianza explicada
rhTSH:	Hormona tiroidea humana recombinante
SAG:	Sex/Age/Grade
SCE:	Supervivencia causa específica
SEER:	Surveillance Epidemiology and End Results
SLE/ILE:	Supervivencia libre de enfermedad
SG:	polimorfismo de nucleótido único
TAC:	tomografía axial computerizada
TG/Tg:	tiroglobulina sérica
TSH:	hormona tiotropina
T3:	hormona triyodotironina
T4:	hormona tiroxina
99mTc sestaMIBI:	99m Tecnecio 6-Metoxi-isobutil-isonitrilo
TCT:	tiroidectomía casi total
TNM:	Tumor/Node/Metastasis
TST:	Tiroidectomía subtotal
TT:	tiroidectomía total
UAB:	Universidad de Alabama
UF:	Unifocal
VED	Variante esclerosa difusa

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Clasificación Tumores Tiroideos. 2007.
Tabla 2.	Estudios de Supervivencia en cáncer diferenciado de tiroides pequeños (<de 2cm)
Tabla 3.	Estudios sobre CDT en los que se analiza la edad como factor pronóstico
Tabla 4.	Clasificación de los grupos de Riesgo según el sistema ATA.
Tabla 5.	Distribución de frecuencia según sexo.
Tabla 6.	Distribución de frecuencias uni/multinodular
Tabla 7.	Medidas ecográficas de los lóbulos tiroideos
Tabla 8.	Distribución porcentual de la localización de la lesión en ecografía
Tabla 9.	Distribución de tipo de captación gammagráfica
Tabla 10.	Correlación entre ecografía y gammagrafía para uni/multinodularidad
Tabla 11.	Distribución de frecuencias en la PAAF preoperatoria.
Tabla 12.	Correlación PAAF preoperatoria con tipo histológico anatomopatológico
Tabla 13.	Distribución según pruebas tiroideas funcionales
Tabla 14.	Distribución de la causa de estudio y posterior intervención quirúrgica
Tabla 15.	Distribución de casos considerados como malignidad
Tabla 16.	Distribución de casos intervenidos por causa “no maligna”
Tabla 17.	Distribución porcentual según el tipo de cirugía realizada
Tabla 18.	Distribución de frecuencias por tiempos de cirugía
Tabla 19.	Afectación ganglionar metastásica del total de linfadenectomías
Tabla 20.	Número de adenopatías en regiones cervicales

Tabla 21.	Complicaciones postoperatorias
Tabla 22.	Correlación entre tipo de tiroidectomía y el tipo histopatológico
Tabla 23.	Correlación entre tipo de tiroidectomía y tamaño tumoral
Tabla 24.	Porcentaje de casos con invasión capsular
Tabla 25.	Porcentaje de casos con invasión vascular
Tabla 26.	Porcentaje de casos con invasión de tejidos blandos
Tabla 27.	Correlación entre invasión capsular, de tejidos blandos e invasión vascular
Tabla 28.	Porcentaje de casos tratados con yodo 131
Tabla 29.	Correlación de tratamiento de yodo131 con la presencia de adenopatías
Tabla 30.	Correlación yodo131 con tiempos quirúrgicos
Tabla 21.	Correlación yodo131 con tipo histológico
Tabla 32.	Correlación yodo 131 con tratamiento quirúrgico
Tabla 33.	Correlación yodo 131 y Estadío tumoral
Tabla 34.	Correlación yodo 131 con los grupos de Asignación de Riesgo
Tabla 35.	Distribución de los casos por Estadío TNM
Tabla 36.	Distribución de los casos por grupos de riesgo MACIS para el total de casos
Tabla 37.	Distribución de los casos por grupos de riesgo MACIS para estirpe papilar
Tabla 38.	Distribución de los casos por grupos de riesgo AGES
Tabla 39.	Distribución de los casos por grupos de riesgo AMES
Tabla 40.	Distribución de los casos por grupos de riesgo ATA
Tabla 41.	Resultados de las Ecografías de seguimiento
Tabla 42.	Distribución de los casos según el valor de TG y su correlación con el resultado de las ecografías de control comparándolo con el ATA previo

Tabla 43.	Redistribución de los grupos ATA en función de la respuesta al tratamiento
Tabla 44.	Datos de seguimiento
Tabla 45.	Aplicación de modelo de Cox
Tabla 46.	Tabla resumen de significación estadística de los parámetros utilizados en el estudio
Tabla 47.	Tabla resumen de significación estadística de los parámetros utilizados en el estudio
Tabla 48.	Comparativa de la significación estadística de los grupos de asignación de Riesgo analizados.
Tabla 49.	Supervivencia Global de cada uno de los Grupos de asignación de riesgo estudiados y su relevancia mediante el valor de la Proporción de Varianza Explicada (PVE).
Tabla 50.	Supervivencia Causa Específica de cada uno de los Grupos de asignación de riesgo estudiados y su relevancia mediante el valor de la Proporción de Varianza Explicada (PVE).
Tabla 51.	Series de Cáncer Diferenciado de tiroides realizados en España
Tabla 52.	Series de Cáncer Diferenciado de tiroides menores de 2cm.
Tabla 53.	Supervivencia global de series internacionales de Cáncer diferenciado de tiroides
Tabla 54.	Correlación de Tipo de tiroidectomía con respecto a los grupos de riesgo
Tabla 55.	Proporción de varianza explicada (PVE) en series publicadas.



## ÍNDICE DE GRÁFICOS

- Gráfico 1: Incidencia mundial de Cáncer de tiroides. -
- Gráfico 2: Incidencia Europea de Cáncer de tiroides -
- Gráfico 3. Cascada de activación de señal de la MAP quinasa en el CPT. -
- Gráfico 4. Mapa de distribución del área 11. -
- Gráfico 5. Población Área 11 en 2009. MEMORIA OFICIAL PUBLICADA EN INTRANET 2009 -
- Gráfico 6. Datos demográficos de la Comunidad de Madrid. 2012 -
- Gráfico 7. Distribución de las frecuencias según grupos de edad. -
- Gráfico 8. Distribución de porcentajes en función de edad mayor/menor 45 años -
- Gráfico 9. Distribución de la causa de estudio y posterior intervención quirúrgica -
- Gráfico 10. Distribución de pacientes según el tipo de cirugía realizada. -
- Gráfico 11. Localización y número de adenopatías extirpadas. -
- Gráfico 12. Porcentaje de los tipos histopatológicos -
- Gráfico 13. Distribución de las variantes histológicas -
- Gráfico 14. Porcentaje de microcarcinomas -
- Gráfico 15. Distribución de casos según T (tamaño tumoral) -
- Gráfico 16. Distribución de los casos según N (+) (afectación ganglionar) -
- Gráfico 17. Distribución en Estadios según clasificación TNM. -
- Gráfico 18. Distribución según grupos de clasificación TNM. -
- Gráfico 19. Porcentaje de casos sometidos a yodo 131 -
- Gráfico 20. Reclasificación de los grupos de riesgo ATA tras tratamiento -
- Gráfico 21. Conversión del riesgo ATA después de seguimiento -
- Gráfico 22. Curva de Supervivencia libre de enfermedad -
- Gráfico 23. Curva de Supervivencia Global -
- Gráfico 24. Curva de Supervivencia Causa dependiente -

- Gráfico 25. Curva de Supervivencia Global según edad
- Gráfico 26. Curva de Supervivencia Global según sexo
- Gráfico 27. Curva de Supervivencia libre de enfermedad según tipo histológico.
- Gráfico 28. Curva de Supervivencia Global según tipo histológico.
- Gráfico 29. Curva de Supervivencia Global según variante histológica
- Gráfico 30. Curva de Supervivencia Libre de enfermedad según variante histológica
- Gráfico 31. Curva de Supervivencia Global según invasión vascular
- Gráfico 32. Curva de ILE según invasión vascular
- Gráfico 33. Curva de Supervivencia Global según tamaño tumoral
- Gráfico 34. Curva de Supervivencia libre de enfermedad según tamaño tumoral.
- Gráfico 35. Curva de Supervivencia Global según localización
- Gráfico 36. Curva de Supervivencia Libre de Enfermedad
- Gráfico 37. Curva de Supervivencia Global según número de tumores
- Gráfico 38. Curva de Supervivencia Libre de enfermedad según número de tumores.
- Gráfico 39. Curva de Supervivencia Global según localización capsular
- Gráfico 40. Curva de SLE según localización capsular
- Gráfico 41. Curva de Supervivencia Global según microinvasión
- Gráfico 42. Curva de SLE según microinvasión
- Gráfico 43. Curva de Supervivencia global según invasión de tejidos blandos (T4a)
- Gráfico 44. Curva de SLE según invasión de tejidos blandos (T4a)
- Gráfico 45. Curva de SLE según afectación ganglionar
- Gráfico 46. Curva de Supervivencia Global según afectación ganglionar
- Gráfico 47. Curva de SLE según grado de afectación ganglionar Clasificación TNM
- Gráfico 48. Curva de Supervivencia global según grado de afectación ganglionar. TNM
- Gráfico 49. Supervivencia Global según Riesgo MACIS
- Gráfico 50. Supervivencia Global según grupos MACIS

Gráfico 51.	Supervivencia Libre de Enfermedad según Riesgo MACIS
Gráfico 52.	Supervivencia Libre de Enfermedad según grupos MACIS
Gráfico 53.	Supervivencia Global según Riesgo MACIS para tipo papilar
Gráfico 54.	Supervivencia Global según grupos MACIS para tipo papilar
Gráfico 55.	Supervivencia Libre de Enfermedad según grupos MACIS para tipo papilar
Gráfico 56.	Supervivencia Libre de Enfermedad según grupos MACIS para tipo papilar
Gráfico 57.	Supervivencia Global según Riesgo AGES
Gráfico 58.	Supervivencia Global según grupos AGES
Gráfico 59.	Supervivencia Libre de Enfermedad según Riesgo AGES
Gráfico 60.	Supervivencia Libre de Enfermedad según grupos AGES
Gráfico 61.	Supervivencia Global según Riesgo AMES
Gráfico 62.	Supervivencia Libre de Enfermedad según Riesgo AMES
Gráfico 63.	Supervivencia Global según Estadios TNM
Gráfico 64.	Supervivencia Libre de Enfermedad según Estadios TNM
Gráfico 65.	Supervivencia Global según Riesgo ATA
Gráfico 66.	Supervivencia Libre de Enfermedad según riesgo ATA





## **ÍNDICE DE FIGURAS**

- Figura 1. Compartimentos linfáticos del cuello
- Figura 2. Descripción anatómica de los triángulos del cuello
- Figura 3. Clasificación del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

## **ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS**

- Foto 1. Histología del Carcinoma Papilar
- Foto 2. Variante de células altas
- Foto 3. Variante de células columnares
- Foto 4. Variante esclerosis difusa
- Foto 5. Variante Hobnail
- Foto 6. Variante sólida
- Foto 7. Histología del Carcinoma Folicular



## **RESUMEN**



**Cáncer diferenciado de tiroides. Tratamiento quirúrgico, asignación de grupos de riesgo y análisis de supervivencia.**

**Autor:** F. J. Guadarrama González

**Tutor:** E. Ferrero Herrero

**RESUMEN**

**Antecedentes:** Se han identificado numerosos factores pronóstico del cáncer diferenciado de tiroides con los que se han diseñado sistemas de asignación de riesgo para seleccionar su tratamiento.

**Objetivo:** Evaluar la utilización varios diferentes sistemas de asignación de riesgo en pacientes operados por cáncer diferenciado de tiroides.

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo de 232 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides tratados en nuestro Hospital de 1991 a 2014, clasificados con el sistema pTNM (7ª Edición, 2010). Se calculó el grupo de riesgo acorde a los sistemas MACIS, AGES, AMES y ATA analizándose la supervivencia y las recurrencias de acuerdo al riesgo

Se realizaron 200 cirugías en un solo tiempo quirúrgico y 32 cirugías de totalización; 201 (86,6%) tiroidectomías totales, 11 (4,7%) tiroidectomías subtotales y 20 (8,6%) hemitiroidectomías con istmectomía, asociándose linfadenectomía del compartimento central y/o lateral del cuello en 113 (48,7%) casos. Se calcularon las curvas de intervalo libre de enfermedad, mortalidad relacionada y no relacionada con el tumor tiroideo, edad, sexo, tipo histológico, clasificación y supervivencia actuarial de Kaplan-Meyer, significación estadística y

la prueba de Wilcoxon para la comparación de datos patológicos.

**Resultados:** El análisis estadístico de los 232 pacientes operados, con un seguimiento de 1 a 23 años (media = 7,83 años), pone en evidencia una mortalidad total de 15 casos (6,46%), y una mortalidad relacionada con el cáncer de tiroides de 6 casos (2,58%). La supervivencia global a 5, 10 y 20 años fue del 96%, 93% y 84% respectivamente, con una supervivencia media libre de enfermedad de 18,5 años (rango 1-23 años) y una media de supervivencia de 16,019 años. En el análisis multivariante, las variables que afectaron el pronóstico, con respecto a la supervivencia global, fueron: el tamaño tumoral > 4 cm., tipo histológico Tall-cell, grado tumoral, afectación ganglionar, invasión de partes blandas e invasión vascular.

El porcentaje de pacientes de alto riesgo, según el sistema AGES, fue del 23,2%, según el sistema MACIS del 5,6%, según el AMES del 27,2% y del 5,2% para el sistema ATA.

Este estudio muestra que entre el 60 y el 80% de nuestros pacientes son de bajo riesgo. (MACIS: 82,3%; AGES: 76,2%; AMES: 72,8% y ATA 59,9%).

**Conclusión.** Los sistemas MACIS, AGES, AMES y ATA son útiles para asignar el riesgo en nuestra población, pero es necesario familiarizarse con su uso, para seleccionar la agresividad de la terapéutica en cada caso en particular.

**Palabras clave:** cáncer de tiroides, factores pronóstico, grupos de riesgo.

## ABSTRACT

**Background:** Many risk factors have been identified in differentiated thyroid cancer; with these in mind, some prognostic scores have been designed to assign risk of recurrence and survival.

**Objective:** To evaluate usefulness of different methods of risk assignment in differentiated thyroid cancer in surgical patients

**Material and Methods:** This is a retrospective review of 232 patients with differentiated thyroid cancer treated in our hospital full of 1991-2014, ranked the pTNM system (7th edition, 2010). Was calculated according to risk group MACIS, AGES, AMES and ATA systems. Correlation of recurrences and survival was carried out according to score or risk assignment. 200 surgeries were performed in one surgery and 32 surgeries totalization, 201 (86, 6%) total thyroidectomy, 11 (4.7%) subtotal thyroidectomy and 20 (8.6%) with isthmectomy hemithyroidectomies, partnering lymphadenectomy of the central compartment and side of the neck in 113 (48, 7%) cases. Curves were calculated disease-free interval, mortality related and not related to the thyroid tumor, age, sex, histological type, grading and survival Kaplan-Meyer actuarial, statistical significance and Wilconson test for comparison of pathological data.

**Results:** Statistical analysis of 232 operated patients followed for 1-23 years (mean = 7.83 years), reveals a total mortality related and unrelated thyroid cancer 15 cases (6,46 %), mortality related to thyroid cancer 6 cases (2,58%), overall survival at 5, 10 and 20 years of 96%, 93% and 84% and a median



disease-free survival of 18, 5 years (range 1-20 years) with a mean survival of 16,019 years. In the multivariate analysis, the variables that affected the prognosis with respect to overall survival were: tumor size > 4 cm., Tall-cell histologic type, tumor grade, lymph node involvement, invasion of soft tissue and vascular histology. According to the system AGES 23,2% were high risk, to the MACIS 5,6%, 27,2% to the AMES and 5,2% to the ATA. This study shows that between 60 and 80% of our patients are low risk. (MACIS: 82,3%; AGES: 76,2%; AMES:72,8% and ATA 59.9%).

**Conclusion:** MACIS, AGES and AMES systems are useful for allocating risk in our population, but it is necessary to become familiar with its use to select the aggressiveness of therapy in each case.

Keywords: thyroid cancer, prognostic factors, risk groups.

## **INTRODUCCIÓN**



## 1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD

El cáncer de tiroides constituye menos del 1% de todos los cánceres en el ser humano, sin embargo, es el cáncer endocrino más frecuente (Cooper DS., 2009) representando aproximadamente el 5% del total de nódulos tiroideos (Pacini F., 2006).

El carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) (carcinoma papilar, carcinoma folicular y variantes), que deriva de la degeneración maligna de las células foliculares tiroideas (Hedinger C., 1988), engloba más del 90% de los casos de cáncer tiroideo. El CDT más común es el cáncer papilar (85%), seguido por el cáncer folicular (10%) y el de células de Hürthle (3%) (Hundahl SA., 2000)(Tabla 1)

Tabla 1. Clasificación Tumores Tiroideos. 2007.

ORIGEN EN LA CELULA FOLICULAR	TUMORES DIFERENCIADOS	Carcinoma papilar. Carcinoma folicular. Carcinoma de células de Hürthle.
	TUMORES NO DIFERENCIAS	Carcinoma anaplásico Carcinoma de células pequeñas. Carcinoma de células gigantes
ORIGEN DE LAS CELULAS-C	Carcinoma medular	
ORIGEN NO EPITELIAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Linfoma.</li> <li>○ Sarcoma.</li> <li>○ Otros</li> </ul>	

Por lo general, el pronóstico de cáncer papilar y folicular, en la misma etapa de la enfermedad, son similares (De Groot LJ., 1990). Sin embargo, los pequeños tumores papilares, a menudo multifocales, tienen un considerable riesgo de metástasis ganglionares ocultas o clínicamente indetectables. Por el contrario, los pequeños tumores foliculares son, generalmente, mínimamente invasivos con el consiguiente menor riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos (Van Heerden JK., 1992).

En las últimas décadas, se ha ido incrementando progresivamente la incidencia del CDT a nivel mundial. Según la Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) en Estados Unidos las tasas de incidencia aumentaron 2,4 veces desde 1973 hasta el año 2002 y ocurrieron predominantemente entre los carcinomas papilares pequeños (<2 cm) en un 87% (Davies L., 2006). Así, alrededor del 50% de este aumento se debe a tumores <1 cm, otro 40% a tumores de entre 1-2 cm y el resto a tumores mayores, aumentando también el porcentaje de los tumores de más de 4 cm. (Gráfico 1).

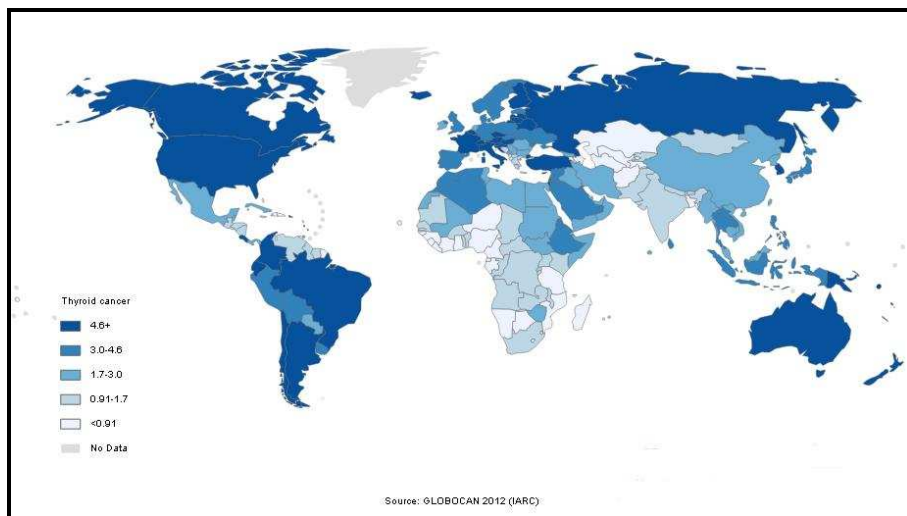


Gráfico 1: Incidencia mundial de Cáncer de tiroides.

Este aumento de incidencia también se ha verificado en Europa hasta alcanzar una tasa de incidencia estandarizada de 2,5 por 100.000 habitantes en 2012. ([http:// globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr)) (Gráfico 2).

De hecho, el cáncer de tiroides ha aumentado más rápido que cualquier otro cáncer en los últimos años, en ambos sexos y en todos los orígenes étnicos (Jemal a et al, 2013), aunque el tipo histológico que más se ha incrementado es el del carcinoma papilar (Rego-Iraeta A., 2009).

Concretamente en España, el número de casos se estima en 8096 en la última casuística del año 2012 (2791 hombres y 5306 mujeres), lo que supone una incidencia global de 3,4 casos por 100.000 h. (<http://www.seom.org>).

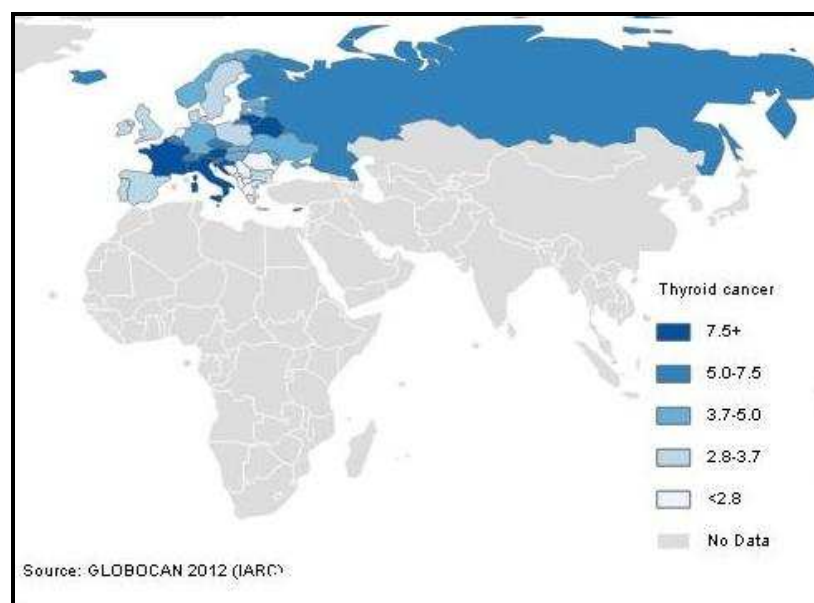


Gráfico 2: Incidencia Europea de Cáncer de tiroides

El CDT afecta principalmente al sexo femenino (60–80%), con mayor incidencia en edades comprendidas entre los 30 y 60 años (Lope Carvajal V., 2005)

Estudios realizados en Finlandia (Jukkola A., 2004), Francia y Estados Unidos (Enewold L., 2009), sugieren que el aumento de esta incidencia, probablemente, está reflejado parcialmente por la detección temprana de la enfermedad subclínica, es decir, los pequeños cánceres papilares (Ito Y., 2003), gracias a la evolución de los métodos diagnósticos como la citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF) y la ecografía de alta resolución; sin embargo un análisis de Vigilancia Epidemiológica del Instituto Nacional del Cáncer y Resultados finales (SEER) (Ito Y., 2004) encontró un aumento en las tasas de

cáncer de tiroides diferenciado de todos los tamaños, incluyendo también los tumores de más de 4 cm.

Es destacable la estabilización en la edad de presentación y la decreciente tasa de mortalidad ajustada para el cáncer de tiroides que contrasta claramente con otros tumores sólidos en adultos (Ries LAG., 2004).

En general, los cánceres diferenciados tienen un excelente pronóstico global y una tasa de mortalidad baja, con índices de supervivencia que oscilan del 98% al 100% (Hay ID., 1993; Ito Y., 2004; Mazzaferri EI., 2006). Así, diferentes series, que evaluaron los CDT menores de 2 cm, confirman estos resultados (Momesso DP., 2012) (Tabla 2).

	N	Tamaño (cm)	Supervivencia libre de enfermedad	Recurrencia/persistencia de enfermedad	Mortalidad	Seguimiento (años)
Pellegriti 2004	299	<1.5	85.6%	14.4%	0	3.76
Bilimoria 2007	15.547	1-1,9	92.7%	7.1%	1.6%	10
Hay 2008	900	<1,0	94%	6%	0.3%	17.2
Lombardi 2010	287	<1,0	96.9%	3.1%	0	3
Ito 2010	2.638	<2,0	97%	3%	0	10
Momesso 2012	141	<2,0	84,1%	15,9%	1,1%	14,1

Tabla 2: Estudios de Supervivencia en cáncer diferenciado de tiroides pequeños (< de 2cm)

El análisis retrospectivo de la Base de Datos Nacional del Cáncer (1985-1998), incluyendo 52.173 pacientes con cáncer de tiroides papilar, observaron una tasa de supervivencia a 10 años del 98% para los tumores <1 cm y 98,4%



para tumores entre 1-2 cm. A pesar de la baja mortalidad, las tasas de recurrencia de diez años fueron 4,6% y 7,1% en los tumores con <1 cm y 1-2 cm, respectivamente (Bilimoria KY., 2007). Otras series han demostrado, que algunos casos de tumores pequeños, podrían estar asociados con una mayor morbilidad y con mayores tasas de recurrencia, que parece aumentar ligeramente cuando el tamaño del tumor se encuentra entre 1 y 2 cm en comparación con los microcarcinomas (<1cm), aunque la tasa de mortalidad sigue siendo muy baja.

La mayoría de los pacientes con diagnóstico temprano reciente de CDT pequeño tendrán un curso favorable, incluso muchos de estos tumores podrían permanecer asintomáticos durante toda la vida; sin embargo, una pequeña proporción de estos pacientes experimentarán enfermedad recurrente con una mayor morbilidad (Momesso DP., 2012). Este escenario impone nuevos retos clínicos: cómo identificar a los pacientes con una posible mala evolución y cuál sería el protocolo de tratamiento óptimo para estos tumores pequeños, en función de su posterior evolución.

Por lo tanto, es el momento de reconsiderar el manejo clínico de estos tumores, considerados pequeños, valorando posibles factores de riesgo, así como factores pronósticos.

## **2. FACTORES DE RIESGO**

### **2.1 LA RADIACIÓN IONIZANTE**

Se considera el factor de riesgo predominante para la inducción de cáncer de tiroides. La glándula tiroides es sensible a la radiación externa e interna, existiendo una clara relación entre la incidencia de cáncer de tiroides y la dosis absorbida de radiación (Somerville H., 2005). El uso entre 1920 y 1950 de los rayos X como terapia en niños con enfermedades de la piel, con el consiguiente aumento de cáncer de tiroides, reveló que éstos son especialmente sensibles a la radiación. El tratamiento con radiación administrado en la juventud y la infancia se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer diferenciado de tiroides (CDT). Esto es, probablemente debido a la rápida proliferación celular en estas edades. De hecho, la reciente presentación de estudios que informan que la actividad proliferativa de células tiroideas disminuye con la edad, documenta una explicación plausible para el mayor riesgo de cáncer de tiroides inducido por la radiación en niños en comparación con los adultos (Saad AG., 2006).

La exposición a la radiación nuclear también se ha identificado como un factor de riesgo importante para la inducción de CDT, sobre todo en los niños. Existe una amplia evidencia acerca del aumento en la incidencia de cáncer de tiroides entre los sobrevivientes de las bombas atómicas, mayor en las mujeres jóvenes (Nagataki S., 1992). Entre los 4091 supervivientes de Hiroshima y

Nagasaki se comprobó una de las más altas incidencias de riesgo de tumores sólidos de la glándula tiroides (Imaizumi M., 2006). Tras el accidente de la central nuclear en Chernobyl (Ucrania), la incidencia de cáncer de tiroides pasó de 1/millón de habitantes a 100 por cada millón de habitantes en los niños de esta región (Rahu M., 2003).

Las personas expuestas a yodo-131 ( $^{131}\text{I}$ ) han mostrado un aumento del riesgo de cáncer de tiroides para una amplia gama de dosis con una respuesta lineal dosis-respuesta desde 0,1 hasta 1,2 Gray (Gy). Es curioso que las dos terceras partes de la población, que vive en las regiones contaminadas alrededor del núcleo del accidente, recibieron dosis inferiores a 1 mSv, mientras que sólo un tercio recibió entre 1 y 10 mSv. (Grammaticos P., 2006). Sin embargo, veinte años después del accidente, aparte del aumento considerable de la incidencia de cáncer de tiroides en niños y adolescentes, no hay un aumento demostrado de casos en otros tipos de cáncer. Por tanto, teniendo en cuenta las dosis recibidas y el gran número de sujetos expuestos, se espera que el número de cánceres de tiroides se elevará, siendo obligatorio un seguimiento estricto posterior (Cardis E., 2006). En los casos de irradiación de tiroides durante la infancia se requiere un largo plazo de seguimiento.

## 2.2 INGESTA DE YODO

El déficit de yodo o la exposición a bociógenos durante mucho tiempo, induce al desarrollo de carcinoma tiroideo en animales de experimentación (Schaller RT., 1966).

La mayor incidencia de cánceres foliculares agresivos, así como de carcinomas anaplásicos de tiroides, se produce en áreas con deficiencia de yodo. (Galanti MR, 1995). En cambio, el cáncer papilar de tiroides es más frecuente en áreas con alta ingesta de yodo. De hecho, la yodoprofilaxis induce un cambio en la distribución de los tipos histológicos, aumentando la frecuencia relativa del carcinoma papilar, frente al folicular y al anaplásico. Estos datos sugieren que la ingesta de yodo puede estar implicada en la patogénesis de la enfermedad (Belfiore A., 1992). Sin embargo, el papel de otros factores nutricionales, como el selenio, aún no ha sido demostrado.

## 2.3 LA HISTORIA FAMILIAR

Está demostrada la predisposición familiar a la aparición del carcinoma medular de tiroides (Hemminki K., 2000). También hay evidencias de que puede existir en el carcinoma papilar (Wymfor-Thomas D., 1995) y es muy discutible su influencia sobre la aparición de los carcinomas folicular y anaplásico.

Estudios epidemiológicos han demostrado que el 5% de los pacientes que desarrollan cáncer de tiroides, y especialmente aquellos con cáncer papilar, tienen al menos un familiar con cáncer diferenciado de tiroides (Saad AG., 2006).

Varios síndromes familiares como son la poliposis familiar adenomatosa (PFA) y su subtipo, el síndrome de Gardner, presentan una mayor incidencia de CPT.

### **3. FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS**

#### **3.1 EDAD**

La edad ha sido considerada desde 1925, un importante factor de riesgo para el CDT (Craver LF., 1925). Más tarde, Crile GJ. y Hazard JB. en 1953 hicieron hincapié en el impacto de la edad sobre la historia natural y el pronóstico de los pacientes con cáncer de tiroides. Para los pacientes menores de 40 años, la tasa de mortalidad en el momento del diagnóstico es baja y aumenta progresivamente después de los 40 años.

Los pacientes mayores de 65 años, en comparación con los pacientes menores de 40 años, desarrollan localmente tumores más agresivos, presentando recurrencias clínicas más frecuentes (Ward LS., 2004). Un reciente estudio de análisis multivariable reveló que la edad en el momento del diagnóstico fue el factor más importante para determinar la supervivencia total prevista (Ronga G., 2002). Por el contrario, para algunos autores, las características histológicas del CDT no están relacionadas con la edad.

Estudios estructurados destacan la edad como factor pronóstico destacado (Duntas L. 2006) (Tabla 3).

AUTOR	Nº	SEGUIMIENTO (AÑOS)	SUPERVIVENCIA	FACTORES PRONOSTICOS
<i>Tubiana M, 1985</i>	546	8-40	<i>Sin datos</i>	<b>Edad, Estadio</b>
<i>Simpson WJ, 1988</i>	1074	6.5 (4-24)	20 años: CPT: 95%, CFT: 81%	<b>Edad, T4, M1, N1 diferenciación</b>
<i>Akslen LA, 1991</i>	2479	2 (2-16)	5 años: 74.9% H, 81.9% M	<b>Edad, sexo, T</b>
<i>Samaan NA, 1992</i>	1599	11 (2-43)	<i>Sin datos</i>	<b>Tratamiento Inicial</b>
<i>Shah JP, 1992</i>	931	<i>Sin datos</i>	10 años: 87%	<b>Histología, T4,</b>
<i>Hay ID, 1993</i>	1779 (CPT)	12.7	10 años: 96%, 20 años : 95%	<b>MACIS</b>
<i>Mazzaferri EL, 1994</i>	1355	15.7 (0.5-47)	10 años: 94.7%, 20 años: 89.9%	<b>Edad, sexo, TNM</b>
<i>Hundahl SA, 1998</i>	49450	10	10 años: 85-93%	<b>T, Edad</b>

Tabla 3. Estudios sobre CDT en los que se analiza la edad como factor pronóstico

### 3.2 SEXO.

Un extenso estudio realizado en Estados Unidos por Correa y Chen (Correa P., 1995) en el que se analizaron 13.903 casos de cáncer de tiroides, mostró que tanto el carcinoma papilar como el folicular son dos veces más frecuentes en mujeres que en hombres. Para otros autores (Sadler GP., 1999) el carcinoma papilar aparece más en mujeres, con una proporción 2 a 1 mientras que el folicular lo hace en una proporción 3 a 1.

En Cádiz (García-Poley A., 1994) se observa que el carcinoma papilar es 3,7 veces más frecuente en mujeres, y el folicular 5 veces. Mato (Mato A et al 1996) encuentra una proporción para el carcinoma papilar y folicular de 4 a 1 mujer/hombre.

El género, además, parece tener importancia pronóstica, ya que los hombres muestran peor supervivencia en comparación con las mujeres. [Mazzaferri EL., 1994)

## **4. FACTORES PRONOSTICOS HISTOPATOLOGICOS**

### **4.1 TAMAÑO**

El riesgo de recurrencia y muerte relacionada con el CDT es proporcional al tamaño del tumor primario (Mazzaferri EL., 1994). Las dimensiones de un cáncer papilar varían, desde menos de 1 cm, que se define como tumor micropapilar, hasta grandes tumores mayores de varios centímetros, con una recurrencia alta y un tiempo de supervivencia menor. Al considerar el diámetro del tumor en el momento del diagnóstico, el riesgo acumulado para la infiltración extratiroidea y para la afectación metastásica de ganglios linfáticos proximales, es mayor para el cáncer papilar de tiroides (CPT) que para el cáncer folicular de tiroides (CFT). En cuanto a las metástasis a distancia, para tumores de igual tamaño, el riesgo es el mismo para ambos, papilares y foliculares (Machens A., 2005)

### **4.2 LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR Y LA INFILTRACIÓN EXTRATIROIDEA**

El cáncer papilar se presenta a menudo con múltiples focos en uno o ambos lóbulos de la glándula tiroides. Se ha demostrado recientemente que la multifocalidad representa, más probablemente, tumores separados que metástasis intratiroideas de un mismo clon del tumor (Sugg SL., 1998).

La extensión del tumor más allá de la cápsula tiroidea se asocia

generalmente con mal pronóstico, y lo que han demostrado varios estudios mediante análisis multivariante, representando un factor pronóstico adverso (Shaha AR., 1994) (Hay ID., 1993). En este sentido, en un análisis retrospectivo con 832 pacientes con CDT, realizado en Grecia, se concluyó que la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, junto con el sexo masculino, el tamaño del tumor, y la edad > 60 años, disminuía la tasa de supervivencia significativamente (Tzavara I., 1999).

### 4.3 SUBTIPO DE TUMOR

Si el comportamiento entre el cáncer papilar y folicular de tiroides tienen unas connotaciones propias, siendo a priori de mejor pronóstico el papilar, existen dentro de éste variantes que implican una mayor agresividad y por tanto, se consideran como factor de riesgo desfavorable para la evolución del paciente. Así, entre los tipos de cáncer papilar de tiroides, existen subtipos agresivos: **“tall-cells” (de células altas), de células columnares, variante esclerosante difusa y variante “hobnail”**. Todos se han asociado con mayores tasas de extensión extratiroidea (ETE), multifocalidad, metástasis ganglionar y a distancia, mayor recurrencia y mayor resistencia a la terapia con yodo radiactivo. Ha habido un aumento en la incidencia de variantes agresivas de CPT. Un estudio reciente sobre 43.738 pacientes encontró un aumento en la incidencia de la variante esclerosante difusa y en la de células altas en un 126% y 158%, respectivamente, en comparación con un aumento del 60,8% en CTP clásica (Kazaure HS., 2012).



#### 4.3.1 CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES (CPT)

Se caracteriza por un patrón ramificado por el estroma fibro-vascular axial papiliforme, y su tamaño puede variar desde focos microscópicos hasta varios centímetros (Robbins SL., 1995) (Foto 1).

Los pacientes con CPT presentan una tasa de supervivencia más larga, debido principalmente a que es más frecuente en pacientes mas jóvenes , en comparación con aquellos con cáncer folicular, con una supervivencia a diez años de hasta el 95% y 80%, respectivamente (Mazzaferri EL., 1994). Sin embargo, estas cifras pueden variar en función de otros factores pronósticos.

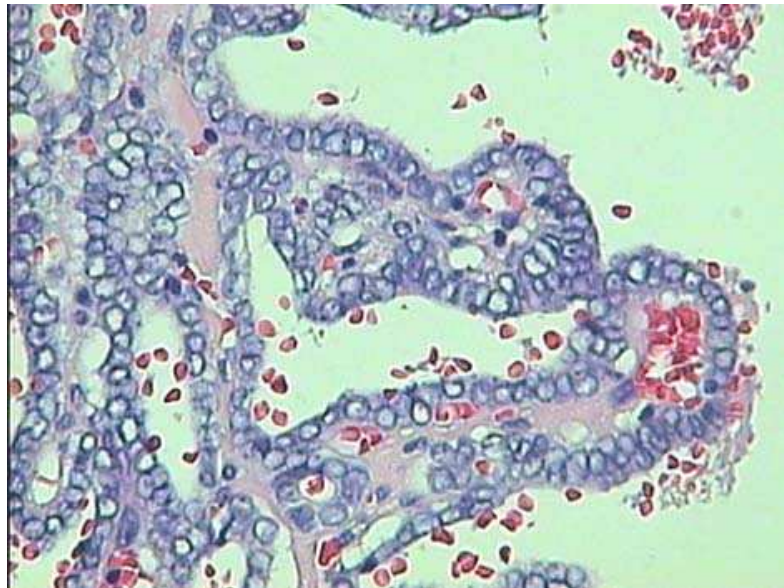


Foto 1. Histología del Carcinoma Papilar

Las lesiones papilares de aspecto benigno están recubiertas por una capa única de epitelio cúbico. Algunas papilas se seccionan transversalmente y ofrecen una imagen en islotes aislados. En las lesiones malignas pueden

observarse atipias en grado variable y las células están orientadas de una forma más anárquica. A veces, existen incluso importantes cambios en el aspecto histológico entre campos contiguos. Se observa también la invasión del pedículo y de la cápsula, y no es infrecuente el acúmulo de células.

En la mitad de los casos, el núcleo adopta un aspecto “en vidrio esmerilado” característico (Selzer, 1977). Las membranas nucleares está bien delimitadas, pero los nucleolos y la cromatina nuclear, presentan un aspecto difuminado. El 50% de los casos presentan una lesiones muy características denominadas cuerpos de Psamoma, que consisten en unas formaciones esféricas calcificadas y laminadas de dimensiones variables hasta 0,1 mm y que suelen estar situados en el estroma fibroso de la punta de las papilas.

Podemos distinguir entre los microcarcinomas mínimos u ocultos, los tumores intratiroideos y los tumores extratiroideos. Se considera microcarcinoma al tumor cuyo diámetro es menor de 10 mm. sin evidencia de invasión local a través de la cápsula glandular y sin metástasis a ganglios linfáticos. Se consideran tumores intratiroideos, aquéllos que se limitan a la glándula y no presentan evidencia de invasión extratiroidea que invadirían por tanto la capsula glandular.

El carcinoma papilar es multicéntrico en el 20-80% de los casos y la invasión extratiroidea ocurre entre el 10-35% de casos, pudiendo afectar a la tráquea, esófago y nervios laríngeos recurrentes. Las metástasis a distancia son poco frecuentes en el momento del diagnóstico y se constatan en menos del

15% de los casos (Sadler GP., 1999).

De los subtipos histológicos de carcinoma papilar, el *patrón folicular* (no confundir con variante folicular) es probablemente el más común, representando aproximadamente el 10% de todos los cánceres papilares (Tielens ET:, 1994). En el pasado, estos tumores fueron erróneamente llamados adenomas foliculares debido a la ausencia total o casi total de las papilas; un error que puede ocurrir hoy en día con la biopsia por punción aspiración con aguja fina.

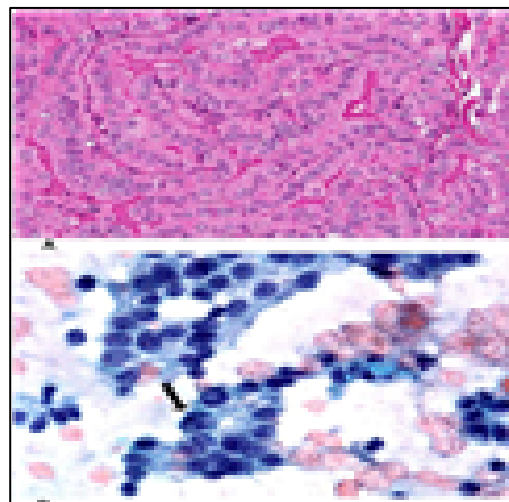
Estos tumores se caracterizan por presentar folículos de pequeño o tamaño medio, típicos de los tumores foliculares. Citológicamente, sin embargo, muestran las características típicas de los cánceres papilares, incluyendo grandes núcleos superpuestos con cromatina hipodensa, pseudoinclusiones nucleares y hendiduras nucleares; la mayoría también contienen cuerpos Psamoma. Este patrón tiende a ser más pequeña que el tipo común de cáncer papilar, y el riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos regionales pueden ser más bajos. Sin embargo, las tasas globales de recurrencia y la supervivencia en pacientes con estos tumores son muy similares a las de los pacientes con el tipo papilar común.

#### **4.3.1.1 VARIANTE DE CÉLULAS ALTAS (“TALL-CELL”)**

Descrito por primera vez en 1976, se caracteriza por típicas células alargadas tumorales (Baloch ZW., 2001) (Foto 2). Esta variante suele estar presente en los tumores grandes, de más de 5 cm de diámetro, en varones de edad avanzada presentando con más frecuencia invasión extratiroidea y muerte

por cáncer hasta en un 25% de los pacientes. En un estudio de 62 pacientes con la variante de células altas de cáncer papilar que presentaban extensión extratiroidea en el momento del diagnóstico, el pronóstico era peor en comparación con el cáncer papilar clásico ya que un 6,4 % desarrolló metástasis a distancia en comparación con ninguno de los pacientes del grupo con cáncer papilar clásico (Ghossein RA., 2008). Sin embargo, entre los pacientes con dicha variante, sin metástasis inicial en los ganglios linfáticos o invasión extratiroidea, no se encontraron casos de enfermedad metastásica.

Foto 2. Variante de células altas. Formaciones papilares están revestidos por células tumorales con citoplasma eosinófilo y la altura de células 2-3 veces la anchura (A-H & E mancha, 60 ×). Aspiración con aguja fina de la variante de células altas del carcinoma papilar de tiroides que demuestra 'burbuja de jabón inclusiones intranucleares' (flecha) (B-Papanicolaou, 100 ×)

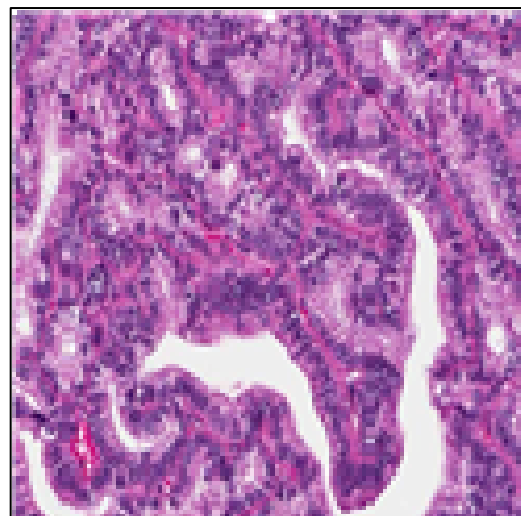


Esta variante representa aproximadamente el 1% de los cánceres papilares. Se caracterizan por células tumorales con citoplasma eosinófilo dos veces más alto que ancho. Los tumores primarios tienden a ser grandes, a menudo invasivos, y se presentan con más frecuencia con metástasis locales y a distancia en el momento del diagnóstico (Tielens ET., 1994). La mayoría de los pacientes tienen persistencia de enfermedad después de la terapia inicial y la tasa de mortalidad a cinco años es mayor que en los pacientes con cáncer papilar común.

#### ***4.3.1.2 VARIANTE DE CÉLULAS COLUMNARES***

Presenta células alargadas con núcleos en empalizada. Es una variedad poco frecuente que afecta principalmente a varones. Suele alcanzar un gran tamaño en el momento del diagnóstico, de comportamiento agresivo y con tendencia a la invasión local e implicando una elevada mortalidad (90%) (Burman KD., 1996). Histológicamente se caracteriza por la presencia de células rectangulares y estratificadas, de citoplasma claro y en ocasiones vacuolización subnuclear (Foto 3). Otros autores han corroborado el mayor comportamiento agresivo, metástasis a distancia y mayor riesgo de muerte (Evans HL., 1986).

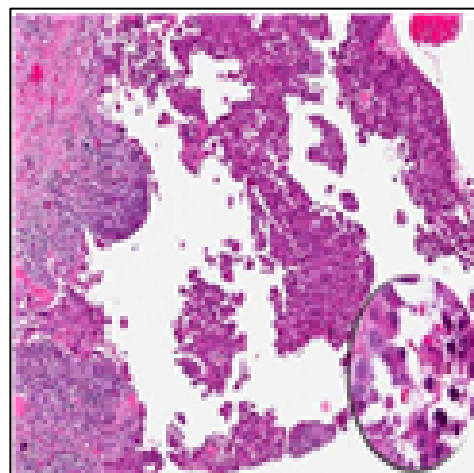
Foto 3. Variante de células columnares. Formación papilar, núcleos alargados hipercromáticos y prominente pseudoestratificación nuclear (H & E mancha, 60 ×).



#### **4.3.1.3 VARIANTE ESCLEROSANTE DIFUSA (VED)**

Es un subtipo raro de CPT que fue descrito por primera vez por Vickery et al. en 1985. Representa sólo el 1,8% de todos los carcinomas papilares en grandes series. Afecta a niños y adolescentes con más frecuencia, e induce una esclerosis difusa de la glándula tiroides. Se trata de un tumor relacionado con infiltrados linfocitarios y metástasis pulmonares hasta en el 25% de los pacientes (Chan JKC., 1987) (Foto 4).

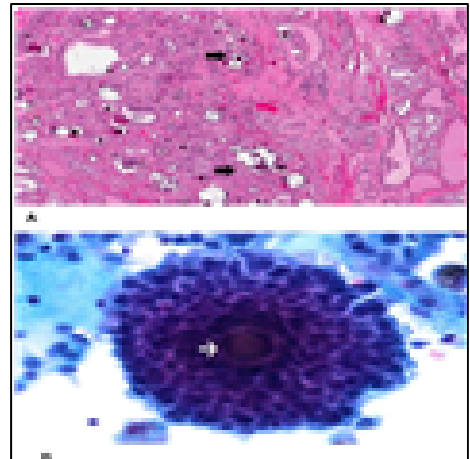
Foto 4. Variante esclerosis difusa. Baja potencia que muestra un tumor infiltrante que contiene numerosos cuerpos psammoma (flechas) (A- H & E mancha, 40 ×). Aspiración con aguja fina muestra un nido de células tumorales que contienen un cuerpo psamomatosa (mancha B- Papanicolaou, 100 ×)



#### **4.3.1.4 VARIANTE "HOBNAIL" (CLAVO)**

Rara variante que con frecuencia alberga mutaciones BRAF V600E y parece estar asociada con un alto riesgo de metástasis a distancia y un aumento de la mortalidad específica de la enfermedad (Motosugi U., 2009) (Foto 5).

Foto 5. Variante Hobnail: tumor con patrón de crecimiento papilar; El recuadro muestra algunos de los núcleos de las células del tumor que se colocan excéntricamente causando abultamiento de los núcleos en la punta de la célula generando la llamada apariencia 'hobnail' a las células (H & E mancha, 20 × y 60 ×).



#### **4.3.1.5 VARIANTE DE CÉLULAS CLARAS**

Este tipo debe distinguirse de los carcinomas de células claras de otros órganos, como el riñón o colon que hayan metastatizado al tiroides. Pronostico similar al cáncer papilar convencional.

#### **4.3.1.6 VARIANTE FOLICULAR DIFUSA**

Citológicamente similar al patrón folicular del cáncer papilar, muestra las características histológicas intermedias entre el cáncer papilar y el folicular con mayora capacidad de invasión y de riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos

regionales. Sin embargo, las tasas globales de recurrencia y la supervivencia no parecen variar mucho del patrón clásico.

#### **4.3.1.7 VARIANTE OXIFÍLICA U ONCOCÍTICA**

Tiene características celulares propias del carcinoma de células de Hürthle, estando sus células dispuestas en formaciones papilares con núcleos típicos del carcinoma papilar. No parece presentar mayor agresividad que el cáncer papilar clásico.

#### **4.3.1.8 VARIANTE “WHARTIN-LIKE”**

Presenta características de la variante oncocítica del carcinoma papilar junto con infiltrado linfoplasmocitario, que se distribuye en los tallos papilares. Más frecuente en mujeres, se asemeja al tumor de las glándulas salivales (de ahí su nombre). Normalmente no presenta metástasis ganglionares o a distancia, comportándose como el papilar clásico desde el punto de vista de agresividad.

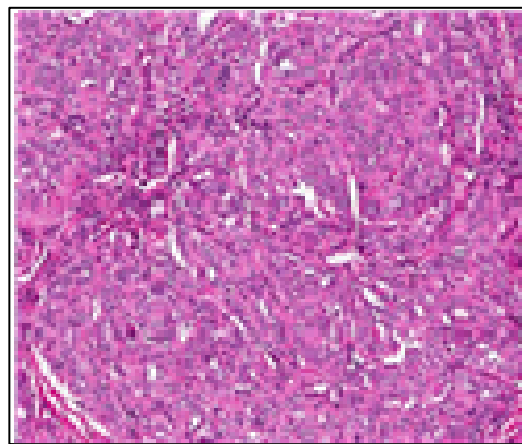
#### **4.3.1.9 VARIANTE SÓLIDA O TRABECULAR**

Aunque un patrón de crecimiento sólido puede observarse focalmente en muchos carcinomas papilares, hablamos de la variante sólida (VS) cuando el crecimiento sólido representa > 50% de la masa tumoral del carcinoma papilar (LiVolsi VA., 2012). Es más frecuente en niños y su incidencia es del 10% de los



cáncer papilares esporádicos de tiroides (Fridman MV., 2012) aunque representó más del 30% de los pacientes con carcinoma papilar expuestos al accidente nuclear de Chernobyl. Por lo general, se presenta como un nódulo sólido con infiltración en el parénquima tiroideo circundante. El tumor muestra nidos sólidos de células tumorales con características nucleares de carcinoma papilar, separadas por delicadas bandas colágenas. No hay datos de mayor agresividad en esta variante de tumor (Foto 6).

Foto 6 Variante sólida: nidos sólidos de células tumorales que muestran características nucleares de carcinoma papilar de tiroides (tinción con HE,  $\times 40$ ).



#### 4.3.2 CÁNCER FOLICULAR DE TIROIDES (CFT)

El aspecto microscópico es el de un adenocarcinoma con una gran variabilidad en las dimensiones y en la diferenciación de las formaciones glandulares o foliculares, su forma de presentación abarca desde formaciones embrionarias muy pequeñas abortivas hasta folículos con glándulas muy delimitadas y con coloide, difíciles de diferenciar de la histología normal (Foto 7).

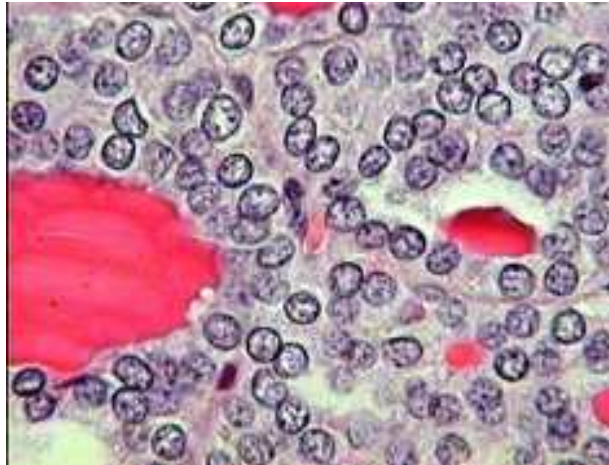


Foto 7. Histología del Carcinoma Folicular

La capacidad invasiva también es muy variable, pudiendo afectar a la cápsula, sobrepasarla o destruirla. Puede invadir vasos sanguíneos, lo que le diferencia del carcinoma papilar, y le proporciona la capacidad de metastatizar a distancia por vía hemática (Robbins SL., 1995).

La frecuencia de los carcinomas foliculares multicéntricos es baja, así como su aparición en forma de carcinoma oculto. Hay descritos casos de carcinomas foliculares diagnosticados al detectar la metástasis (Rodríguez Carballeira M., 1995).

El cáncer folicular de tiroides se manifiesta de dos maneras:

- a) Forma mínimamente invasiva: con sólo invasión capsular, con buen pronóstico.
- b) Forma invasiva vascular: con metástasis hematógena a huesos y pulmones, causando la muerte en hasta el 50% de los pacientes a los 10 años de seguimiento (Brennan MD., 1991). En un estudio de cohorte de casos y controles de 5.123 pacientes con CDT, que sobrevivieron al menos un

año después del diagnóstico, los factores pronóstico de mayor relevancia clínica fueron el subgrupo histopatológico, el estadio, incluyendo las metástasis y la resección completa quirúrgica (Lundgren CI., 2006) Los carcinomas encapsulados papilares, foliculares o mixtos, tiene un buen pronóstico.

#### ***4.3.2.1 CARCINOMA DE CÉLULAS DE HÜRTHLE***

El Carcinoma de células de Hürthle es una variante de cáncer folicular caracterizado por invasión capsular, vascular y metástasis en ganglios linfáticos proximales con pobres resultados de supervivencia (Baloch ZW., 2001) (Chen H., 1998). Es considerado como una variante del carcinoma folicular, pero además puede aparecer de forma rara en algunos tumores papilares (Hundahl SA., 2000). Representa entre el 3-5% de las neoplasias malignas del tiroides y el 20% de los carcinomas foliculares Son tumores multifocales y bilaterales con más frecuencia que el carcinoma folicular clásico y aparecen más frecuentemente en el sexo femenino y en la quinta década de la vida.

Desde el punto de vista histológico, el 75% de sus células presentan un citoplasma granular y acidófilo por la abundancia de mitocondrias. Derivan del epitelio folicular y se denominan oncocitos, células oxifílicas o de Askanazy, que además pueden encontrarse en diferentes procesos benignos que cursan con hipertiroidismo, en bocios nodulares y en tiroiditis de Hashimoto (Foto 8).

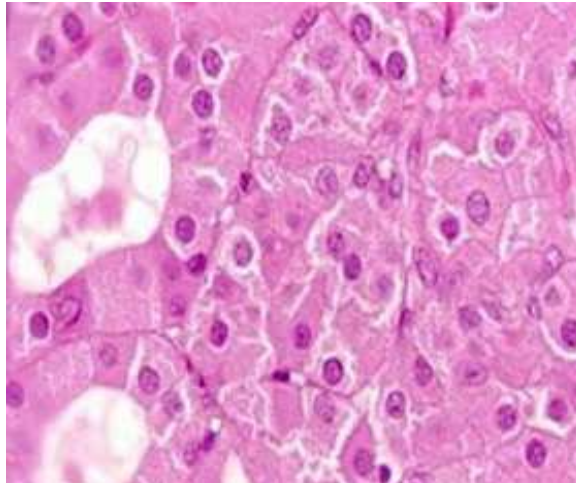


Foto 8. Histología del Carcinoma de Hürthle

El diagnóstico diferencial con los adenomas foliculares es difícil, ya que estas células pueden estar presentes en lesiones benignas de tiroides. Los núcleos celulares suelen ser grandes y atípicos, a veces con nucleolo prominente. Esta dificultad para establecer el diagnóstico de benignidad o malignidad, obliga a considerar otros factores como la invasión vascular o de la cápsula (Robbins SL., 1995).

#### **4.4 LA INVASIÓN VASCULAR**

En ambos tipos histológicos (papilar y folicular) la detección de invasión vascular por el tumor es un signo de agresividad que lleva a invasión hematógena, metástasis a distancia, y el consiguiente peor pronóstico (Falvo L., 2005). Se ha demostrado que los cáncer diferenciados de tiroides con invasión vascular, ya sean intra- o extratiroideos, son más propensos a las recurrencias locales y metástasis a distancia, siendo más frecuente en los cánceres de tipo folicular (Gardner RE., 2000).

## **4.5 CONTENIDO DE ADN NUCLEAR DE LA CÉLULA TUMORAL**

Aunque no se utiliza en la práctica clínica, clasificar el grado tumoral por el contenido del ADN nuclear de la célula, especialmente en el tipo papilar, es uno de los mejores factores pronósticos (Hay ID., 1993). El patrón de ploidía de ADN es un factor pronóstico independiente en los análisis multivariantes para el carcinoma papilar y carcinoma de células de Hürthle. En cambio, no se ha establecido su importancia en el tipo folicular.

## **4.6 METÁSTASIS**

Las metástasis linfáticas regionales son más frecuentes en pacientes con CPT. Junto con la edad, constituyen un factor pronóstico destacado de recidiva tumoral y de muerte relacionada con el cáncer (Hughes CJ., 1996). Sin embargo, se ha demostrado que las metástasis linfáticas proximales, por sí mismas, no parecen influir en la tasa de supervivencia (Lin JD., 1999).

En un trabajo reciente, enfocado a valorar el impacto pronóstico del grado de afectación linfática y de la extensión extracapsular en el que estudiaron 148 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides con metástasis linfáticas. (Leboulleux S., 2005), se constataron que los factores de riesgo significativos para el CDT persistente y recurrente fueron los siguientes: el número de ganglios afectados, el grado de afectación extracapsular, la localización de los ganglios afectados con metástasis junto con su diámetro tumoral (mayor de 4 cm.) así como el aumento de los niveles de tiroglobulina a los 6-12 meses de terminado el

tratamiento.

Otro estudio que evaluó la supervivencia en 172 pacientes con CDT con recidivas locorregionales demostró que la edad (> 45 años), histología folicular, infiltración capsular, la abstención de ablación con yodo radioactivo de restos tiroideos, la presencia de metástasis a distancia, así como la ausencia de captación de yodo radioactivo, y la localización de la recidiva locorregional en el lecho tiroideo, se asociaban a una reducción de la supervivencia (Rouxel A., 2005).

Los pacientes con CDT que presentan metástasis a distancia tienen peor pronóstico y un considerable aumento de la mortalidad asociada al tumor. Además el número, el tamaño y la localización de las metástasis tienen gran importancia: los pacientes con micrometástasis pulmonares presentan una mejor tasa de supervivencia que aquellos con macrometástasis, mientras que éstos últimos tienen una mejor tasa de supervivencia que los pacientes con metástasis óseas (Clark OH., 1996; Maxon HR., 1993); por el contrario, la mediana de la supervivencia de los pacientes con metástasis cerebrales es sólo cercana al año (Chiu AC., 1997)

Las metástasis a distancia implican peores resultados especialmente en pacientes más de 70 años de edad (Haq M., 2005). Aunque los pacientes puedan vivir durante largos períodos de tiempo, su calidad de vida está significativamente afectada.

Es bien sabido, que los pacientes con cánceres pobremente

diferenciados, a menudo presentan lesiones con mayor actividad metabólica, evidenciado por un aumento de la captación de glucosa, perdiendo generalmente su capacidad de concentrar  $^{131}\text{I}$ . En un análisis multivariante (Robbins RJ., 2006), la positividad al  $^{198}\text{F}$ ludesoxiglucosa (FDG), era el predictor más potente de mortalidad en una muestra amplia de pacientes con enfermedad metastásica. Aquellos que presentaban gran volumen e intensa captación de FDG tenían una supervivencia enfermedad dependiente, desde el momento de la exploración por tomografía de emisión de positrones (PET), menor del 50 por ciento a los tres años. Esto puede deberse en parte a la baja avidéz del radioyodo en cánceres papilares que presentan una alta absorción de FDG.

## 5. FACTORES PRONÓSTICOS MOLECULARES

En los últimos años se han empezado a descubrir las bases genéticas de la carcinogénesis en diferentes neoplasias humanas. La desregulación de la vía de señalización dependiente de la proteinkinasa de activación mitogénica (MAPK) es un mecanismo fundamental en la oncogénesis del carcinoma papilar de tiroides (CPT), el tumor endocrino más frecuente. Concretamente, tres integrantes de la vía: el receptor tirosinkinasa RET, Ras y BRAF, se encuentran implicados en más del 70% de los casos (Kimura ET., 2003) (Gráfico 3).

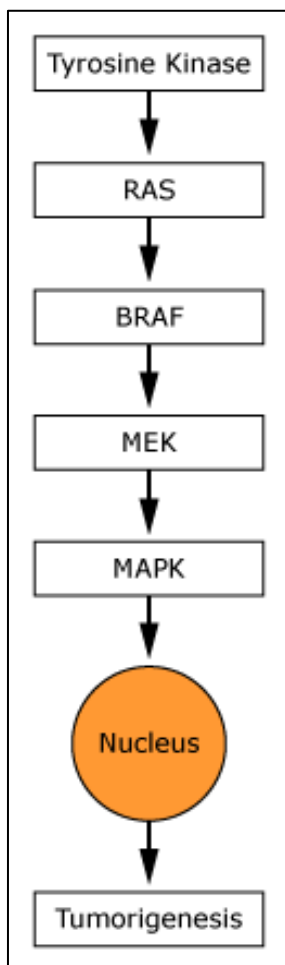


Gráfico 3. Cascada de activación de señal de la MAP quinasa en el carcinoma papilar de tiroides

El reordenamiento cromosómico del protooncogen RET, denominado RET/PTC, ocasiona la activación enzimática de esta tirosinkinasa. Esta activación fue la primera alteración genética descrita del CPT y se encuentra entre un 5 y un 70% de las muestras tumorales. En menor proporción se han encontrado activaciones constitutivas de otros receptores tirosinkinasa, como son NTRK1, c-met o EGFR.

La búsqueda sistemática de mutaciones en la cascada de transducción de señal RAS / RAF /MEK / MAPK,



importante mediador de la proliferación y diferenciación celular, descubrió un importante punto de mutaciones en el gen BRAF en el CPT (Kimura ET., 2003).

Toda mutación BRAF implica una trasposición de timina a adenina en el nucleótido 1.796 encontrándose esta anomalía genética aislada en un 38% de los cánceres papilares de tiroides. Mutaciones del BRAF también se asocian con la edad avanzada y un subtipo más agresivo de CPT (Kimura ET., 2003).

Mientras que los reordenamientos como RET / PTC y / o mutaciones en el gen RAS pueden estar presentes simultáneamente en el CPT, esto no sucede con la mutación del gen BRAF, que se presenta aislada, demostrando que la activación de BRAF está directamente relacionada con la transformación cancerígena de las células del CPT (Nikiforova MN., 2003).

Recientemente, se ha informado sobre el punto de mutación somática del gen BRAF (V600E), que se considera la alteración genética más común en el CPT (Xing M., 2014) con una prevalencia de alrededor del 38-40 %, siendo más frecuente en la edad avanzada que en la infancia o en la adolescencia, pero sin asociarse aún con comportamiento más agresivo (Fuggazzola L., 2006).

Con respecto al cáncer folicular se ha descubierto recientemente la translocación (t (2; 3) [q13; p25]) resultante en la fusión de una parte del segmento de unión al ADN del gen PAX8 y del receptor gamma activado por el gen proliferador de peroxisomas 1 (PPAR-gamma-1). Ambos genes son factores de transcripción que estimulan la diferenciación de células e inhibe el crecimiento celular. (Nikiforova MN., 2003)

Un estudio retrospectivo de 225 pacientes con CPT y CFT, señaló como un importante indicador pronóstico independiente de recurrencia de enfermedad y de muerte a la proteína p53 (Godballe C., 1998). Por lo tanto, la detección inmunohistoquímica de p53 en el tumor, puede ser un factor pronóstico (FP) independiente muy valorable en la planificación del tratamiento de los pacientes con CDT. Recientemente se ha informado que el anticuerpo monoclonal (MIB-1) puede reconocer al antígeno Ki-67, el cual es un índice de actividad de proliferación celular expresado en el núcleo de todas las células tumorales. El índice MIB-1, con respecto al valor de Ki-67, dado como el porcentaje de MIB-1 de células afectas, se asociaba con el curso clínico del tumor. Un valor de MIB-1 de 1,9% o superior sería el valor de corte para distinguir tumores malignos (Kejllman P., 2003).

Lo que es evidente es que la detección de otros factores moleculares mejorará la precisión del diagnóstico preoperatorio y el abordaje de la enfermedad.

## 6. SISTEMAS DE ASIGNACIÓN DE GRUPOS DE RIESGO

Aunque en general, el pronóstico para los CDT suele ser excelente, una proporción de pacientes desarrollarán recurrencias y finalmente morirán de su enfermedad. La edad en el momento del diagnóstico, el sexo, el tipo histológico, el tamaño del tumor y la invasión extratiroidea se asocian con un mal resultado clínico (Cady B. & Rossi R. 1988; De Groot LJ., 1990; Schlumberger M. y Pacini F., 1999). Mientras que el impacto pronóstico de la afectación de ganglios linfáticos regionales sigue siendo un tema controvertido (Cady B. & Rossi R., 1988; De Groot LJ., 1990; Asklen LA., 1991), la presencia de metástasis a distancia, en el momento del diagnóstico, es un factor reconocido de mal pronóstico (Cady B., 1979; Hay ID., 1990).

La previsibilidad del resultado está estrechamente relacionada con estos factores de riesgo que han sido utilizados para desarrollar varios sistemas de estadificación pronósticos para poder discernir los pacientes con un bajo/alto riesgo de recurrencia o muerte relacionada con su cáncer. Se han desarrollado muchos sistemas de puntuación para este fin durante las últimas décadas, pero hasta ahora no ha habido consenso en cuanto a la relevancia clínica de cualquier clasificación con respecto a las demás. Desde la descripción por Crile en 1953, de la edad mayor de 45 años como factor pronóstico, han aparecido múltiples estudios que han examinado secuencialmente los diferentes factores de riesgo, tanto clínicos como histopatológicos y moleculares.

Las clasificaciones más conocidas son EORTC (Byar DP., 1979) AGES (Hay ID., 1987); AMES (Cady B. & Rossi R., 1988); MACIS (Hay ID., 1993), y la UICC-TNM (Hermanek P. y Sobin LH., 1992).

### **6.1 EL SISTEMA EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)**

La EORTC (Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer) se publicó en 1979 (Byar DP., 1979) y fue la primera tentativa de puesta en escena de todos los tipos histológicos de carcinoma de tiroides (incluso medular de tiroides y carcinomas anaplásicos) bajo un mismo sistema. Este sistema fue desarrollado a partir de un análisis multivariado sobre 507 pacientes de 23 hospitales europeos con una mediana de seguimiento de 40 meses. Divide 5 grupos de riesgo según una puntuación, resultado de la suma de una serie de valores a la edad del paciente (en años): + 12 si el paciente es un varón, + 10 si el tumor es una medular pobremente diferenciado o carcinoma folicular, + 45 si se trata de un carcinoma anaplásico, + 10 si hay invasión del tumor en la cápsula tiroidea, + 15 si es que existe metástasis a distancia, y + 15 si hay múltiples metástasis. Los pacientes se dividen en diferentes grupos de pronóstico en función de sus puntuaciones: grupo 1 <50; grupo 2: 50-65; grupo 3:66-83; grupo 4: 84-108; y el grupo 5: >108.

## 6.2 EL SISTEMA AGES (Age/ Grade tumor /Extent/Size)

El sistema AGES utiliza las variables edad, grado histológico, extensión y tamaño. Este sistema se obtiene mediante la suma de:  $0,05 \times$  edad del paciente si es  $<40$  años,  $+ 0.2 \times$  el tamaño del diámetro del tumor primario en centímetros,  $+ 1$  si es un grado histológico 2,  $+ 3$  si el grado 3 o 4,  $+ 1$  si hay invasión extratiroidea y  $+ 3$  si hay metástasis a distancia. Los grupos de riesgo se establecerán a partir de las siguientes puntuaciones: grupo 1:  $< 3.99$ ; grupo 2: 4 a 4,99; grupo 3: 5-5,99; y el grupo 4:  $>6$ . La peculiaridad de este sistema es que utiliza como factor pronóstico el grado histológico del tumor. (Hay ID., 1987)

## 6.3 EL SISTEMA AMES (Age/distant Metastasis/Extent/Size)

El sistema de clasificación AMES fue desarrollado en 1980 en Lahey Clinic a partir de una cohorte de 814 pacientes con CDT. Los factores pronósticos fueron la edad, metástasis a distancia, invasión extratiroidea y tamaño. Tanto la edad como el tamaño se expresaron como variables categóricas; 5 cm fue el punto de corte para el tamaño, pero el punto de corte para la edad difiere entre los 2 sexos (41 años para los hombres y 51 para las mujeres). Aunque se desarrolló a partir de una implementación de unos grupos de riesgo definidos con anterioridad, el cómo ésta clasificación fue evolucionando, no queda claro a partir de los informes publicados. (Cady B. & Rossi R. 1988).

Este sistema de clasificación divide dos grupos:

- Bajo riesgo:
  1. Mujeres menores de 51 años y los hombres menores de 41 años sin ningún tipo de metástasis a distancia.
  2. Pacientes de edad avanzada con tumores de <5 cm intratiroideo en el carcinoma papilar o mínima afectación capsular en el cáncer folicular, sin metástasis a distancia
- Alto riesgo:
  1. Pacientes con metástasis a distancia.
  2. Mujeres de >51 años y varones mayores de 41 años con tumores >5 cm o con extensión extratiroidea, si es el carcinoma papilar e invasión capsular de importancia, si es el carcinoma folicular.

#### **6.4 MACIS (Metastasis/Age/Completeness of resection/Invasion/Size)**

El sistema de clasificación MACIS (Metástasis, Edad, Completa resección, Invasión, Tamaño) (Hay ID., 1993). Se obtiene mediante la adición del valor 3,1 si el paciente es <40 años ó  $0,08 \times$  la edad si el paciente es 40 o más años, +  $0,3 \times$  el tamaño del tumor en centímetros, + 1 si no es completamente resecado, + 1 si es localmente invasivo y + 3 si tiene metástasis a distancia. Los pacientes se dividen en cuatro grupos: grupo 1: <6 grupo 2: 6-6,99; grupo 3: 7-7,99; y el grupo 4: >8.

## 6.5 EL SISTEMA TMN (Tumor/ Node/ Metastasis) 7ª Edición 2010

El sistema de estadificación TNM fue descrito por primera vez en la década de 1940; la séptima edición se empezó a usar 2010. Al igual que sus ediciones anteriores, el TNM es un sistema que describe la extensión anatómica del tumor primario (T), la implicación de los ganglios linfáticos regionales (N) y las metástasis a distancia (M). Aunque el sistema es aplicable a todas las histologías de carcinoma de tiroides, los grupos varían con los diferentes tipos histológicos pero no para el diferenciado de tiroides (papilar y folicular) que se llevaron a cabo de la misma manera. Es el único sistema de clasificación que se somete regularmente revisión para mantenerse al día con los cambios que prevalecen en el campo de carcinoma de tiroides.

El sistema de estadificación TNM (Sobin LH. et al 2012) es:

- Estadio I: edad <45 años con cualquier T y N, con M0; o si el paciente es >45 año: T1, N0, M0.
- Estadio II: <45 años de edad: cualquier T y N, M1; o si el paciente es >45 año: T2, N0, M0.
- Estadio III: edad >45 años: T3, N0, M0;  
T1-T3, N1a, M0.
- Estadio IV: edad >45 años: T1-T3, N1b, M0;  
T4a, N0-N1, M0;  
T4b, cualquier N, M0;  
Cualquier T o N, M1.

Siendo T1a:<1cm, T1b: 1-2 cm; T2:>2 y <4 cm, T3: >4 cm o mínima invasión extratiroidea, y tumores T4 con extensión extratiroidea (T4a afectan a la zona subcutánea, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio recurrente; T4b que afecta a la fascia prevertebral, vasos mediastínicos o la arteria carótida). N0: sin adenopatías; N1: adenopatías regionales positivas (N1a: nivel VI pretraqueales y paratraqueales incluyendo los ganglios prelaríngea y délfico); (N1b: nodos en otra región mediastínica cervical o superior unilateral, bilateral o contralateral). M0: sin metástasis a distancia; M1: metástasis a distancia

## **6.6 EL SISTEMA NTCTCS ("National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group")**

El NTCTCS era un registro de cáncer de tiroides, multicéntrico, establecido en 1986, con el objetivo de crear una clasificación en etapas de aplicación general para predecir el resultado de todos los tipos histológicos de carcinoma de tiroides. Los parámetros seleccionados en este sistema fueron la edad, el tamaño del tumor, el tipo de tumor, la invasión extratiroidea, la afectación ganglionar y metástasis a distancia. Varios factores tienden a predominar en función del tipo histológico. Para el tipo papilar son factores importantes la edad, el tamaño, la invasión extratiroidea, y las metástasis. Para el folicular serían la edad, el tamaño, las metástasis a distancia, y la mala diferenciación. Aunque aún no está claro cómo se derivó el sistema de clasificación actual, fue validado prospectivamente con 1.607 pacientes



reclutados en 14 instituciones estadounidenses diferentes. La principal limitación de este estudio radica en el obtener de los datos necesarios para su correcta estadificación, así como su dificultad inherente del cálculo (Sherman SL., 1998).

## **6.7 EL SISTEMA OHIO**

Este sistema fue desarrollado en La Universidad Estatal de Ohio (OSU) en 1994 (Mazzaferri EL., 1994) a partir de un análisis multivariado de 1.355 pacientes con CDT. Los pacientes fueron divididos en 4 grupos según los criterios: tamaño del tumor, afectación ganglionar, multifocalidad, invasión local del tumor y las metástasis a distancia, resultando los siguientes Estadios

Estadio I: el tumor primario es menor 1,5 cm;

Estadio II: el tamaño del tumor entre 1.5 y 4.4 cm o presencia de metástasis en los ganglios linfáticos cervicales o más de 3 focos intratiroides del tumor.

Estadio III: el tumor de al menos 4,5 cm o presencia de invasión extratiroidea;

Estadio IV: metástasis a distancia.

A diferencia de otros sistemas, utiliza la multifocalidad como factor pronóstico.

## 6.8 EL SISTEMA ESPAÑOL

Este sistema fue desarrollado en el Hospital de la Universidad de Murcia en España. Se diseñó específicamente para CPT. Los análisis univariados y multivariados se llevaron a cabo en una cohorte de 200 pacientes con CPT, y los autores propusieron un índice pronóstico basado en 4 factores: la edad (<50 y >50 años), el tamaño del tumor (1- 4 y >4 cm), la invasión extratiroidea (propagación), y la variante histológica de la PTC. Se consideraron las variantes histológicas tales como, la variante "tall-cell", sólida, y poco diferenciado, implicando un peor pronóstico. Su peculiaridad es que incorpora variantes histológicas en el modelo de pronóstico... Los grupos de riesgo los distribuye aplicando unos valores de corrección a los factores de riesgo mencionados para calcular el índice pronóstico: (2 X tamaño) + (6 X extensión) + (2 X variante) + (3 X edad) y se clasifica en grupos de alto, medio y bajo riesgo (Ortiz Sebastián S., 2000).

## 6.9 UNIVERSIDAD DE CHICAGO (Clase Clínica)

El sistema de clase clínica se desarrolló en la década de 1980 a partir de una cohorte de 269 pacientes con cáncer papilar de tiroides (CPT), y fue pensado inicialmente sólo este tipo. Los pacientes se clasificaron en 4 clases basadas en la extensión anatómica del tumor primario. No queda claro cómo se desarrolló este sistema y por qué la edad no fue incluida en el mismo a pesar de ser un factor significativo en el análisis multivariante (DeGroot LJ., 1990)

## **6.10 SISTEMA NOGUICHI**

Este sistema fue publicado en 1994, después de un análisis multivariado de 2.192 pacientes con CPT durante un período de 24 años. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos de riesgo (excelentes, intermedios o pobres) basados en el género, la edad, el tamaño del tumor, la extensión extratiroidea, y las metástasis ganglionares. No está claro cómo se obtuvieron estos grupos en el análisis multivariado. Los factores significativos independientes para el sexo masculino fueron la edad y las metástasis ganglionares, mientras que para el sexo femenino, fueron la edad, las metástasis ganglionares, el tamaño del tumor y la extensión extratiroidea. Se definieron como metástasis ganglionares aquellas con afectación macroscópica (Noguchi S., 1997).

## **6. 11 SISTEMA GAMES (Grade/Age/Metastases/Extent/Size)**

Desarrollado en el Memorial Sloan Kettering fue publicado en 1994, después de un análisis de 1.038 pacientes con CDT. Bajo este sistema, los pacientes fueron estratificados en categorías de bajo, intermedio y alto riesgo. La edad de 45 años y el tamaño de 4 cm fueron los puntos de corte para las variables continuas. Desde el artículo original, no queda claro cómo se determinaron los grupos de estadio finales. (Shaha AR., 1994)

## **6.12 SISTEMA MÜNSTER**

Este sistema fue publicado en 1995 por la Universidad de Münster, después de un análisis de 500 pacientes con CDT. Es de destacar que esta serie está compuesta por una alta proporción de la CFT (casi el 40%). Los pacientes fueron estratificados en grupos de bajo y alto riesgo. Aquellos con invasión extratiroidea y / o metástasis a distancia se clasificarían como el grupo de alto riesgo. El resto sería clasificado como de bajo riesgo. (Lerch H., 1995)

## **6.13 SISTEMA UAB & MDA**

Realizado por la Universidad de Alabama y el MD Anderson. Este sistema estratifica pacientes con CPT en grupos de bajo, intermedio y alto riesgo. Aunque se encontraron 3 factores significativos, sólo 2 factores pronósticos (edad y metástasis a distancia) efectivamente afectaban a la etapa final del tumor. En el grupo de bajo riesgo estarían los pacientes menores de 50 años de edad sin metástasis a distancia. Los pacientes de alto riesgo fueron aquellos con metástasis a distancia, independientemente de su edad. El grupo de riesgo intermedio lo formaban los pacientes mayores de >50 años sin metástasis (Beeken S., 2000).

## 6.14 SISTEMA CIH

Ideado en el Hospital Cancer Institute de Tokio (CIH) este sistema deriva de un análisis multivariado de 604 pacientes con CPT, y define 4 parámetros pronósticos: la edad (<50 años o >50 años), metástasis a distancia, extensión extratiroidea y grandes metástasis ganglionares (>3 cm). Bajo este sistema, los pacientes son estratificados en 2 grupos de riesgo. El grupo de alto riesgo, menores de 50 años pero con metástasis a distancia o los mayores de 50 con al menos un factor pronóstico desfavorable como: tumores grandes (>3 cm) metástasis ganglionares, extensión extratiroidea o metástasis a distancia (Sugitani I., 2004).

## 6.15 SISTEMA ANKARA

Creado por Ankara Oncología Formación y el Hospital de Investigación (Ankara) fue desarrollado a partir de una cohorte de 347 pacientes con CDT. Se realizaron análisis uni y multivariante de factores pronósticos y se constituyeron 4 grupos de riesgo (muy bajo, bajo, alto y muy alto) que fueron identificados por la ecuación de regresión logística. El modelo propuesto fue validado utilizando el método de muestras separadas. Los autores desarrollaron 2 ecuaciones: la primera incluía factores clínico-patológicos solamente (fórmula de tratamiento previo) y la segunda, factores de tratamiento (la fórmula postratamiento). Sin embargo, no se definieron los grupos de riesgo en la fórmula postratamiento. Es el único sistema de clasificación que incorpora los factores relacionados con el tratamiento. (Yildirim E., 2005)

### **6.16 SISTEMA DAMES (Dna ploidy/Age/Metastases/Extent/Size)**

Estudio realizado por el Hospital Karolinska de Estocolmo y publicado en 1992, en el que a un grupo de 73 pacientes con CPT les aplicaban el sistema AMES añadiendo el factor pronóstico de diploidía nuclear por punción aspiración con aguja fina (PAAF) (Pasiaka JL., 1992).

### **6.17 SISTEMA SAG (Sex/Age/Grade)**

Creado en la Universidad de Bergen (Noruega), y publicado en 1993. Desarrollado sobre un grupo de 273 pacientes con cáncer papilar al que a los factores de sexo y edad les añade el grado histológico (Akslen LA., 1993).

## **7. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO Y REESTADIFICACIÓN DEL RIESGO**

Si bien se utilizan uno o varios de los sistemas de clasificación previamente expuestos para estimar la mortalidad específica de la enfermedad (por lo general TNM y/o MACIS), también podemos usar otro sistema de estadificación clínico patológico adicional, como el de la (ATA) (Asociación Americana de Tiroides), para estimar el riesgo de recurrencia.

La Estadificación de la enfermedad se basa en la aplicación de los parámetros TNM individuales de la AJCC ("American Joint Commission Cancer"). El sistema de estadificación AJCC está diseñado más para estratificar el riesgo en base a la mortalidad específica de la enfermedad, y no tanto para predecir con exactitud el riesgo de recurrencia/persistencia de la enfermedad en el cáncer de tiroides. Por tanto las guías de manejo del cáncer de tiroides ATA han propuesto un sistema de estadificación clínico patológico diseñado para estratificar a los pacientes en bajo (cáncer papilar de tiroides se limita a la tiroides), intermedio (metástasis regionales, histologías preocupantes, extensión extratiroidea, o invasión vascular), o alto riesgo (extensión extratiroidea grave o metástasis a distancia) de recurrencia (Tabla 4).

<b>Riesgo BAJO</b>	<b>Riesgo INTERMEDIO</b>	<b>Riesgo ALTO</b>
<b>Todos</b> los siguientes están <b>presentes</b> :	<b>Cualquiera</b> de lo siguiente está <b>presente</b> :	<b>Cualquiera</b> de lo siguiente está <b>presente</b> :
Sin invasión de tejidos locorregionales	Invasión <b>microscópica</b> en los tejidos blandos peritiroideos	Invasión tumoral <b>macroscópica</b>
<b>Resección completa</b> macroscópica de todo el tumor		<b>Resección tumoral incompleta</b> con enfermedad residual macroscópica
No invasión vascular	Invasión vascular	
El tumor <b>no tiene la histología agresiva</b> (por ejemplo, células de altura, el carcinoma de células insulares, columnares, el carcinoma de células de Hürthle, cáncer de tiroides folicular)	Tumor con <b>histología agresiva</b> (por ejemplo, células de altura, el carcinoma de células insulares, columnares, el carcinoma de células de Hürthle, cáncer de tiroides folicular)	
<b>No</b> captación con <sup>131</sup> I <b>fuera del lecho tiroideo</b> en la exploración posterior al tratamiento, si se hace.	<b>Metástasis en los ganglios linfáticos cervicales o captación con <sup>131</sup>I fuera del lecho tiroideo</b> en el pos tratamiento después de la ablación de la tiroides remanente	Hay metástasis <b>a distancia</b>

Tabla 4. Clasificación de los grupos de Riesgo según el sistema ATA.

Mientras que los sistemas iniciales de estadificación se pueden utilizar para guiar las decisiones de estrategia terapéutica y de diagnóstico inicial, es importante reconocer que las estimaciones iniciales de riesgo pueden necesitar cambiar a medida que se recogen nuevos datos durante el seguimiento (Tuttle RM., 2010). Reestadificar a los pacientes en cada visita de seguimiento utilizando un sistema de reclasificación en función a la respuesta al tratamiento para cada paciente sería la línea a seguir. Aunque originalmente concebido para valorar la respuesta a la terapia inicial durante los dos primeros años de seguimiento (Tuttle RM., 2008), ahora se está utilizando para describir el estado clínico en cualquier momento durante el seguimiento.



Así las estrategias de gestión de seguimiento a largo plazo se basarían en el riesgo ATA de recurrencia de cada paciente y en la nueva evaluación de la respuesta al tratamiento en cada visita de seguimiento. Esta estrategia está en consonancia con las directrices ATA para el manejo de pacientes con nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides (Ito Y., 2004).

## **7.1 LA EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA INICIAL A LA TERAPIA**

Para los pacientes con riesgo bajo e intermedio ATA, la ecografía cervical y la medición de la tiroglobulina sérica suprimida por TSH, es una combinación muy eficaz para la detección de enfermedad persistente y recurrencia (ATA; 2009; Mazzaferri EL., 2003) La tiroglobulina sérica (Tg) suprimida por la hormona tiroidea, medida cada tres a seis meses durante el primer año y la ecografía cervical en intervalos de 6 a 12 meses, dependiendo de la evaluación del riesgo inicial, sería la pauta a seguir.

Las mediciones de Tg estimulada (ya sea tras retirada de la hormona tiroidea o tras estimulación con TSH humana recombinante [rhTSH]) generalmente no son necesarias en pacientes de bajo riesgo ATA que no reciben yodo radioactivo para la ablación de restos tiroideos, ni tampoco para pacientes de riesgo intermedio o alto ATA que tienen una Tg detectable bajo tratamiento supresivo (es decir, con respuesta incompleta a la terapia bioquímica). Los valores de Tg estimulada, sin embargo, son útiles en los pacientes de riesgo intermedio y alto ATA con una Tg indetectable suprimida, para corroborar una

excelente respuesta al tratamiento, o por el contrario, para identificar la presencia de una enfermedad persistente/recurrente. Los pacientes con riesgo alto ATA, que suelen tener una respuesta incompleta bioquímica o estructural al tratamiento, requieren un mayor seguimiento para identificar enfermedad residual y valorar tratamientos complementarios. La realización de TAC, o pruebas de imagen funcionales, como la tomografía por emisión de positrones con  $^{18}\text{F}$ fludesoxiglucosa (FDG-PET), generalmente se reserva sólo para los pacientes de alto riesgo o pacientes con riesgo bajo o intermedio que muestran una respuesta incompleta al tratamiento durante el primer año de seguimiento.

En general, la enfermedad residual macroscópica (respuesta incompleta estructural) en ganglios linfáticos cervicales identificados mediante un examen físico o mediante ecografía, se debe confirmar por aspiración con aguja fina (PAAF) y considerar la resección quirúrgica. (Tuttle RM., 2008; ATA 2009).

## **7.2 TIROGLOBULINA SÉRICA**

Los niveles de tiroglobulina sérica se utilizan para controlar a los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides valorando la posibilidad de enfermedad persistente o recurrente después de la terapia inicial (tiroidectomía con o sin ablación con yodo radiactivo). Durante el primer año de tratamiento de un CDT, se debe realizar análisis de tiroglobulina (TG) y anticuerpos antitiroideos cada 3-6 meses. Hay que reseñar que la presencia de anticuerpos antitiroglobulina se presenta inicialmente en un 25% de los pacientes con cáncer

de tiroides, lo que interfiere con el valor real de la tiroglobulina sérica.

### 7.3 $^{131}\text{I}$

La administración de yodo radiactivo en el seguimiento posttiroidectomía de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides incluye: la ablación del tejido tiroideo residual, la elaboración de imágenes diagnósticas de una posible enfermedad metastásica, y el tratamiento de un tumor residual ó metastásico

Los datos disponibles sugieren una mejoría en la supervivencia global con el tratamiento postquirúrgico en muchos de los pacientes de mayor riesgo. La justificación para el tratamiento del tejido tiroideo residual con  $^{131}\text{I}$  es destruir cualquier tejido tiroideo remanente después de la tiroidectomía total (ablación del remanente). De tal manera que se provoca la destrucción de los focos microscópicos de la enfermedad que quedarían después de la cirugía (terapia adyuvante), además de minimizar el riesgo de desarrollo de cánceres de novo en pacientes de riesgo, y mejorar la especificidad de las mediciones de tiroglobulina. El uso de  $^{131}\text{I}$  aumenta la especificidad de la exploración para la detección de enfermedad recurrente o metastásica mediante la eliminación de la captación por el tejido normal residual. Si la cirugía y la ablación inicial con  $^{131}\text{I}$  del remanente tiroideo tienen éxito, la concentración de tiroglobulina sérica debe ser muy baja (<0,1 ng / ml), tanto durante el tratamiento con tiroxina, como después de su interrupción o tras estimulación con rhTSH. La medición de Tg estimulada no es necesaria en pacientes de bajo riesgo ATA, o en pacientes ATA intermedios / de

alto riesgo que tienen una Tg detectable en la supresión (es decir, pruebas de respuesta incompleta a la terapia bioquímica). En los pacientes con un riesgo intermedio de recurrencia que tienen un tiroglobulina sérica suprimida indetectable, medimos un nivel de tiroglobulina estimulada. Un valor tiroglobulina estimulada de 2 ng / ml o superior sugiere que la enfermedad está presente y está indicada una evaluación más extensa (Mazzaferri EL., 2004)

En los pacientes a los que se les ha realizado una tiroidectomía total o casi total sin ablación con  $^{131}\text{I}$  posterior, la interpretación de los niveles de tiroglobulina sérica puede ser difícil, y dependerá del tamaño del remanente de tiroides (Torlontano M., 2006).

Las dosis que se utilizan habitualmente son de 100 mCi (3700 MBq) para los tumores localizados (dosis ablativa), 150 mCi (5550 MBq) cuando hay compromiso regional y 200 mCi (7400 MBq) o más, en presencia de metástasis a distancia. Estas dosis se pueden repetir entre seis meses a un año después, en los casos no controlados.

#### **7.4 ANTICUERPOS ANTITIROGLOBULINA**

En pacientes con anticuerpos antitiroglobulina (Ac anti-Tg) positivos, las concentraciones de tiroglobulina sérica en suero no se pueden utilizar como marcador para detectar enfermedad persistente o recurrente después de la tiroidectomía y ablación del tiroides residual. Sin embargo, la recurrencia de la enfermedad puede manifestarse por un aumento de estos anticuerpos, con o sin

un aumento correspondiente de la tiroglobulina sérica, y por el contrario, un descenso significativo de los anticuerpos sugiere, como poco probable, la posibilidad de recidiva (Kim WG., 2008). En pacientes de alto riesgo con anticuerpos positivos persistentes anti-Tg, puede estar justificada la realización de pruebas de imagen para detectar enfermedad estructural, incluyendo CT-tórax y / o PET-TAC.

## **7.5 PRUEBAS DE IMAGEN**

La ecografía cervical se realiza en intervalos de 6 a 12 meses, dependiendo de la evaluación del riesgo. Si hay evidencia bioquímica o ecografía de recurrencia, puede estar indicada la realización de otras pruebas de imagen como TAC corporal, Resonancia Magnética o Gammagrafía ósea (Gagel RF., 1996). La ecografía ha sido particularmente útil en la identificación adenopatías cervicales, lugar más común de recurrencia en el cáncer papilar. Las características ecográficas más consistentes de malignidad en las adenopatías son un aspecto quístico, microcalcificaciones, pérdida del hilio graso normal y vascularización periférica (Leboulleux S., 2007). En pacientes con evidencia de metástasis a distancia, la exploración mediante FDG-PET puede proporcionar información pronóstica útil (Robbins RJ., 2006).

El escaneo rutinario de todo el cuerpo, al año después de la ablación con yodo radiactivo, no es necesario en los pacientes de bajo riesgo. Sin embargo, la exploración corporal, con yodo radioactivo de manera diagnóstica, puede todavía ser necesaria en el seguimiento de los pacientes de alto riesgo.

## 7.6 SEGUIMIENTO INICIAL

La mayoría de los pacientes son seguidos a intervalos de seis meses, evaluándose continuamente su respuesta individualizada a la terapia. La medición de una tiroglobulina sérica suprimida se lleva a cabo cada seis meses junto con una ecografía cervical anual, sin precisar de otras pruebas de imagen complementarias en pacientes de riesgo bajo e intermedio ATA (a menos que el paciente manifieste evidencia de enfermedad estructural o bioquímica persistente). Los pacientes con alto riesgo ATA continuarán realizándose una ecografía cervical cada seis meses, con estudios complementarios dependiendo de los niveles y tendencia de la Tg, o evidencia estructural de la enfermedad.

La TSH sérica se medirá cada seis meses y seis a ocho semanas después de cualquier ajuste de la dosis de levotiroxina.

## 7.7 SEGUIMIENTO A PARTIR DEL SEGUNDO AÑO

Aunque la mayoría de las recurrencias de cáncer diferenciado de tiroides ocurren dentro de los primeros cinco años después del tratamiento inicial, éstas pueden ocurrir muchos años o incluso décadas más tarde, sobre todo en pacientes con cáncer papilar (Shaha AR., 1995). El seguimiento a largo plazo se guiará por la evaluación de la respuesta individual del paciente a la terapia durante los primeros uno o dos años de seguimiento (ATA, 2009).

En cada visita de seguimiento, los pacientes se clasifican por tener uno de

los siguientes resultados clínicos (Tuttle RM., 2010; Vaisman F., 2011)

- Respuesta Excelente: No evidencia clínica, bioquímica, o estructural de la enfermedad.
- Respuesta incompleta bioquímica: Se define por la presencia de valores anormales de tiroglobulina en ausencia de enfermedad localizable.
- Respuesta incompleta estructural: Aparición/persistencia de afectación locorregional o metástasis a distancia.
- Respuesta indeterminada: hallazgos analíticos o estructurales no específicos, que no pueden ser clasificados como benignos o malignos con total certeza.

La definición precisa de respuesta excelente y respuesta incompleta bioquímica dependerá de la extensión de la terapia inicial. En los pacientes sometidos a una tiroidectomía total más ablación con  $^{131}\text{I}$  del remanente, definiremos respuesta excelente a aquella en que la tiroglobulina estimulada (Tg) sea  $<1 \text{ ng / ml}$  (o Tg no estimulado  $<0,1 \text{ ng / ml}$ ) con prueba de imagen normal (ecografía cervical fundamentalmente). En pacientes sometidos a tiroidectomía total sin ablación posterior radiológica, consideraremos los valores no estimulados Tg de menos de  $1 \text{ ng / ml}$  como respuesta excelente. En los pacientes sometidos a una cirugía menor de tiroidectomía total (lobectomía o lobectomía con istmectomía), se consideran excelente los valores de Tg no estimulados de menos de  $20 \text{ ng / ml}$  (aproximadamente el 50 por ciento de la Tg

teórica de un tiroides completo). Los valores séricos de Tg superiores a lo que se considera "excelente", sin evidencia estructural, se clasifican por tanto como respuesta incompleta bioquímica.

Una reclasificación, en cada visita de seguimiento permite adaptar las recomendaciones de planificación de pruebas en función del estado clínico actualizado (Tuttle RM., 2010) (en lugar de las estimaciones iniciales de estratificación del riesgo). Como ejemplos:

- Una respuesta excelente a la terapia debería conducir a una disminución en la intensidad y la frecuencia de seguimiento. Los pacientes que demuestran una excelente respuesta al tratamiento pueden tener los valores de TSH en un margen entre 0,3 a 2,0 micro U /L y ser seguidos mediante exploración física y una tiroglobulina no estimulado (Tg) anual, con ecografía de cuello de vigilancia a intervalos de tres a cinco años. Sin embargo, los pacientes de riesgo indeterminado y alto, que logran una respuesta excelente al tratamiento, se pueden beneficiar de un seguimiento más estrecho e intenso de supresión unos cuantos años más.
- Los pacientes que demuestran una respuesta incompleta a la terapia bioquímica (Tg anormal en ausencia de enfermedad estructural identificable) deben seguir siendo vigilados a intervalos de seis meses con supresión activa de TSH y con ecografía cervical anual durante unos años más. Los pacientes con valores de Tg



estables o en descenso continuarán en observación con la supresión de TSH, mientras que un aumento de los valores de Tg requerirá la realización de pruebas de imágenes adicionales y posibles terapias adyuvantes.

- Los pacientes con una respuesta incompleta estructural a la terapia pueden requerir estudio adicional o terapia adyuvante dependiendo de muchos factores, incluyendo la ubicación, tasa de crecimiento, avidéz al Iodo, avidéz al FDG y la patología específica de las lesiones estructurales.
- Los pacientes con una respuesta indeterminada a la terapia (imágenes, bioquímica no específica) continuarán con la supresión de TSH leve (TSH 0,1 a 0,5 mU / L) con seguimientos cada seis meses y ecografía cervical anual durante periodos de dos a tres años. Después, estos pacientes por lo general. pueden ser reclasificados como respuesta excelente, o incompleta, bien sea bioquímica o estructural, para el manejo a largo plazo. Como ejemplo, los hallazgos no específicos que se convierten en sospechosos en el tiempo o con aumento de Tg o de los niveles de anticuerpos, pueden ser estudiados mediante otras pruebas de imagen con biopsia adicional si fuera necesario. La TSH sérica se mide anualmente y seis a ocho semanas después de cualquier ajuste de la dosis de levotiroxina.

## 8. CIRUGÍA TIROIDEA

### 8.1 INTRODUCCIÓN

La glándula tiroidea es susceptible de muchas enfermedades, benignas y malignas, con desarrollo de patologías metabólicas, autoinmunes, infecciosas e inflamatorias. Desde hace muchos años, el cirujano ha estado involucrado en el tratamiento de la mayoría de estas enfermedades, pero conforme ha ido creciendo el progreso de las técnicas diagnósticas y terapéuticas de las enfermedades tiroideas, las indicaciones quirúrgicas han evolucionado.

Los nódulos tiroideos han constituido un verdadero problema de salud a lo largo de la historia de la medicina, y en la actualidad, siendo la indicación más frecuente de cirugía tiroidea la enfermedad nodular o multinodular. Debido a la introducción de la sal yodada en los procesos de elaboración de los alimentos, ha habido un progresivo descenso en la incidencia del bocio multinodular desde la década de los años setenta. No obstante, se siguen viendo pacientes con grandes bocios que descienden hacia el mediastino. Salvo contraindicaciones concretas, todos estos pacientes deberán ser tratados quirúrgicamente.

El cáncer diferenciado de tiroides se puede manifestar, clínicamente, como un nódulo cervical palpable, generalmente indoloro, único o en el seno de un bocio multinodular, asociado o no a linfadenopatía cervical. En otras ocasiones, se identifica un nódulo no palpable a nivel tiroideo en el transcurso de una ecografía u otras pruebas de imagen a nivel cervical (TAC, Eco-Doppler). También pueden mostrar síntomas compresivos (disfonía, disfagia) que depende

de la extensión y agresividad del tumor.

En el diagnóstico del cáncer de tiroides, generalmente presentado como enfermedad nodular, ha contribuido especialmente la utilización sistemática de la punción con aguja fina, ya que la gammagrafía no es específica (la mayoría de los nódulos benignos y malignos son “fríos”) y la ecografía, aunque diferencia entre nódulo sólido o quístico, no saca de dudas, ya que la naturaleza quística de algunos nódulos no indica necesariamente benignidad

El diagnóstico definitivo sigue siendo el histológico. El estudio genético en ciertas mutaciones de formas hereditarias del carcinoma tiroideo (CT) y en algunos síndromes, tiene un valor muy limitado en el diagnóstico precoz, con excepción del carcinoma medular de tiroides (CMT). Los factores de pronóstico adverso son: estadio avanzado, extensión, tamaño, edad al diagnóstico, tipo histológico y sexo.

El tratamiento del CDT (carcinoma diferenciado de tiroides) consiste en:

- 1) Cirugía: tiroidectomía total (TT) o casi total (TCT) con linfadenectomía central, siendo aceptable, en casos seleccionados de muy bajo riesgo, la hemitiroidectomía (HT) con istmectomía.
- 2) Ablación de remanentes tiroideos con  $^{131}\text{I}$ , debiendo individualizar la dosis en función de las características del paciente y del tumor.
- 3) Tratamiento con L-tiroxina (LT4) a dosis supresoras de TSH según las características del paciente, estadio del tumor y evolución posterior.

La preocupación principal en la moderna cirugía del tiroides es la disminución en la morbilidad. La cirugía tiroidea presenta las complicaciones propias de toda cirugía y además las inherentes a la lesión de estructuras adyacentes al tiroides. El conocimiento de las características anatómicas de todas las estructuras del cuello y su origen embriológico, ha facilitado el correcto tratamiento quirúrgico de estas enfermedades.

## **8.2 ABORDAJE QUIRÚRGICO DEL TIROIDES Y SU SEGUIMIENTO**

Un abordaje metódico de la glándula tiroidea dará como resultado una morbilidad mínima. Una exposición adecuada es esencial y comienza por colocar al paciente correctamente en la mesa quirúrgica, apoyando las escápulas sobre una almohada flexible especialmente preparada, y el cuello en extensión no forzada. La incisión se realiza lo más inferior posible, con hemostasia cuidadosa hasta abordar la celda tiroidea mediante la separación de la musculatura pretiroidea, que excepcionalmente se secciona. Comenzar con la movilización medial y lateral del polo superior, prestando especial cuidado en no dañar el nervio laríngeo superior, prosiguiendo con la disección próxima a la cápsula para preservar la glándula paratiroides superior. En la movilización medial de la glándula es necesario prestar especial cuidado en no seccionar ninguna estructura hasta estar seguro en la identificación del trayecto del nervio laríngeo recurrente. Una vez identificada la entrada del nervio en la tráquea y la localización de la glándula paratiroides inferior, proceder a la medialización del

lóbulo, extirpando la pirámide y todo el istmo como “mínimo” gesto quirúrgico. En casos de lobectomía con istmectomía, el lóbulo contralateral es suturado con material reabsorbible. Generalmente dejamos un drenaje en la celda tiroidea operada y se cierra la musculatura pretiroidea para evitar adherencias de la dermis a la tráquea.

El daño del nervio laríngeo recurrente puede disminuirse con el estudio de sus relaciones anatómicas y con un esfuerzo en su identificación rutinaria en la intervención quirúrgica. Preservar el nervio laríngeo superior es igualmente importante para evitar cambios en el timbre de la voz y en la capacidad de proyectar la voz incrementando el volumen. Las anomalías en el desarrollo del sistema arterial pueden dar como resultado un nervio laríngeo inferior no recurrente, que le sitúe en una posición anómala, con mayor riesgo de lesión durante la cirugía.

Se debe prestar especial atención en la disminución de la morbilidad derivada de las disecciones ganglionares del cuello, en referencia a la preservación de la sensibilidad del cuello, que puede conseguirse siguiendo una serie de principios quirúrgicos. No obstante, la preservación completa de toda la sensibilidad del cuello generalmente no es posible. Se pueden conservar las ramas ventrales del plexo sensitivo cervical (C2, C3 y C4) siempre que no exista una afectación ganglionar masiva o haya invasión extracapsular adyacente a dichas terminaciones. Las ramas nerviosas del occipital menor (C2) y del auricular mayor (C3, C4), ascienden superficialmente al músculo

esternocleidomastoideo (ECM) e inervan sensitivamente el pabellón auricular, la piel retroauricular y la adyacente a la glándula parótida hasta unos 4 cm. anteriores al pabellón auricular. Pueden existir comunicaciones entre las ramas del facial y del nervio vago. El nervio cutáneo cervical transverso (C2, C3), también se identifica en el borde posterior del ECM, dirigiéndose anteriormente hacia la vena yugular externa e inervando la piel anterosuperior del cuello. Las ramas del nervio supraclavicular (C2, C3, C4) descienden hacia el platismo dividiéndose en tres ramas para inervar la región inferior del cuello y tórax superior, a unos 3-4 cm. por debajo de la clavícula. El nervio cutáneo cervical transverso es invariablemente sacrificado para poder desarrollar correctamente el colgajo dermograso anterior, pero la pérdida de sensibilidad en este último caso, puede recuperarse con la reinervación de ramas contralaterales.

La completa preservación de la inervación sensitiva cervical tras la disección modificada de cuello no es posible, pero en algunos casos seleccionados existe seguridad y ventajas funcionales de la conservación de las ramas sensitivas C2-C3-C4 durante la disección funcional del cuello, sin que esta variación técnica aumente la recurrencia locorregional ni afecte a la supervivencia.

Otras complicaciones como la hemorragia, obstrucción de la vía aérea o crisis tirotóxica también pueden ocurrir. Esta última complicación puede evitarse preparando a los pacientes hipertiroideos antes de la cirugía con medicación antitiroidea.

### **8.3 LA DISECCIÓN GANGLIONAR DE CUELLO**

Las vías de diseminación ganglionar del cáncer diferenciado de tiroides, presenta particularidades importantes que hacen que las modalidades terapéuticas de disección ganglionar sean diferentes y, por tanto, las indicaciones también se adapten al órgano implicado en la diseminación metastásica.

La diseminación metastásica del carcinoma diferenciado de tiroides tiene unos patrones predecibles, por lo que es posible realizar modificaciones en la técnica quirúrgica. Sin embargo, existen actualmente diferentes puntos de vista en las indicaciones terapéuticas, que se complican con el empleo de clasificaciones distintas en la estadificación tumoral y en los análisis uni- y multivariantes, y que pueden hacer compleja la elección y comprensión del método quirúrgico idóneo. El empleo de una misma clasificación y una misma metodología quirúrgica posibilitaría estandarizar el tratamiento para poder comprender mejor la conducta biológica de estos tumores.

#### **8.3.1 RECUERDO ANATÓMICO DE LOS ESPACIOS GANGLIONARES DEL CUELLO.**

##### **8.3.1.1 COMPARTIMENTAL**

Teniendo como base la anatomía quirúrgica y el desarrollo embriológico del sistema linfático cervicomedial (Fisco, 1964), y la descrita en detalle por Dralle (Dralle, 2005), los compartimentos linfáticos del cuello se pueden detallar de la siguiente manera (Figura 1).

*Compartimento 1:* Compartimento central del cuello, derecho (1a) e izquierdo (1b) desde el plano traqueal y que se extiende hasta la vaina carotídea y desde el hueso hioides hasta el tronco venoso braquiocefálico, incluyendo los ganglios submandibulares.

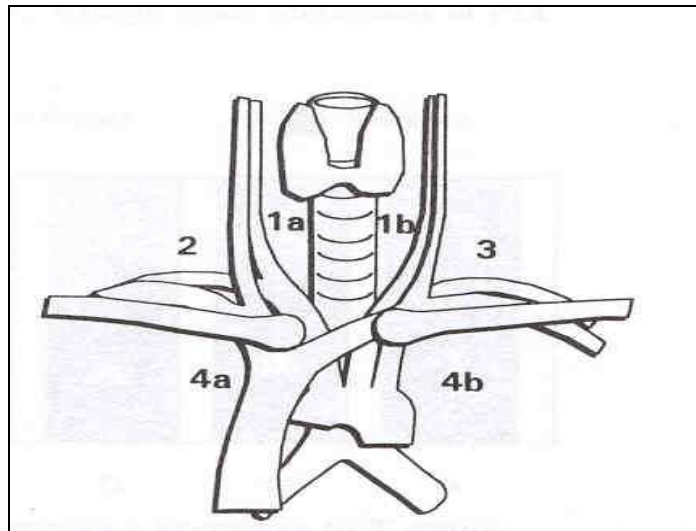


Figura1. Compartimentos linfáticos del cuello

*Compartimentos 2 y 3:* Ganglios cervicolaterales derechos (2) e izquierdos (3) situados entre la vaina carotídea y el músculo trapecio. Abarca desde la vena subclavia hasta el plano del nervio hipogloso en el plano anteroposterior, y entre los fascículos del plexo cervical.

*Compartimento 4:* Ganglios mediastínicos a ambos lados de la tráquea, derechos (4a) e izquierdos (4b), desde el tronco venoso braquiocefálico hasta la bifurcación aórtica dentro del mediastino anterior y posterior.



### 8.3.1.2 GUERRIER

La clasificación anterior se puede correlacionar con la descripción anatómica de los triángulos del cuello descritos en la literatura francesa (Guerrier Y, 2005) (Figura 2):

*Triángulo anterolateral (A):* submaxilar (1) y subdigástrico (2). Que se correspondería al Compartimento 1.

*Triángulo posterolateral (B):* triángulo omo-trapecio (3) y triángulo omo-clavicular (4). Correspondería al plano más inferior del compartimiento 2.

*Triángulo interdigástrico (C).*

*Triángulo subhiodeo (D).*

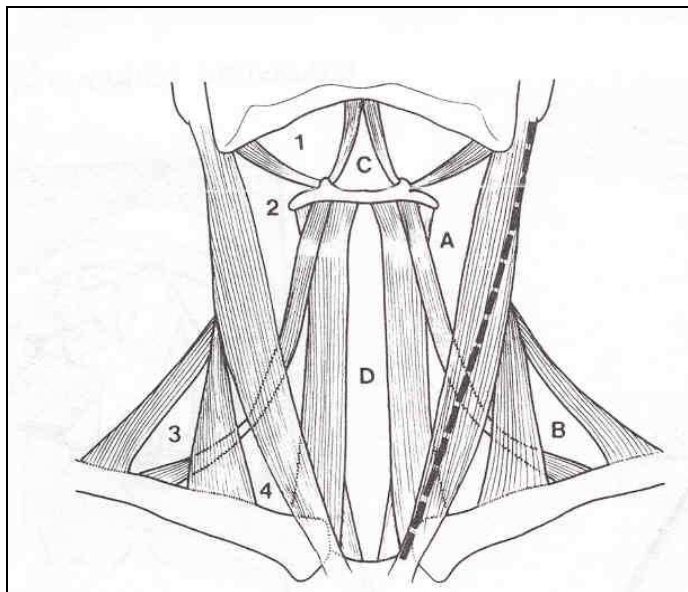


Figura 2. Descripción anatómica de los triángulos del cuello

Otras clasificaciones útiles de los espacios ganglionares del cuello son:

### 8.3.1.3 CLASIFICACIÓN DEL MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER

(Figura 3):

Nivel I: Triángulo submandibular.

Niveles II, III y IV: Tercios superior, medio e inferior de la cadena ganglionar de la vena yugular interna.

Nivel V: Triángulo posterior, que afecta a las cadenas ganglionares adyacentes al nervio espinal y cadena cervical transversa.

Nivel VI: Ganglios del surco traqueoesofágico.

Nivel VII: Ganglios del mediastino superior.

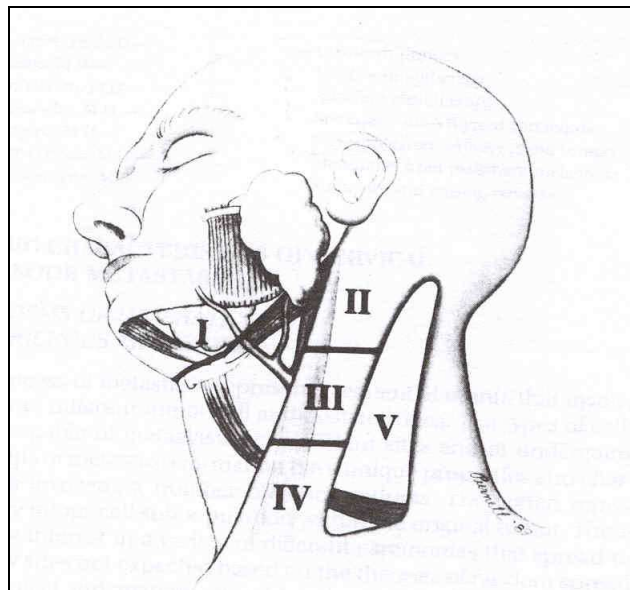


Figura 3. Clasificación del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

**8.3.1.4 CLASIFICACIÓN DEL M.D. ANDERSON HOSPITAL (HOUSTON)**

Añade ligeras modificaciones a la clasificación anterior:

Nivel I: Dividido en IA (Ganglios submentonianos) y IB (Ganglios submandibulares)

Nivel II: Dividido en IIA (Ganglios subdigástricos) y IIB (ganglios yugulodigástricos en la base del cráneo.

Nivel III: Sin modificaciones

Nivel IV: Dividido en IVA (ganglios yugulares inferiores) y IVB (Ganglios supraclaviculares

Nivel V: Sin modificaciones.

Estas clasificaciones permiten establecer un lenguaje común entre diferentes equipos quirúrgicos y patólogos, y ayudan a comparar datos entre diferentes hospitales que describen sus resultados en los tratamientos quirúrgicos.

Una nomenclatura utilizada frecuentemente define los ganglios de nivel I como submentoniana y submandibular; nivel II, III y IV como alta, media y baja de la región yugular respectivamente; los ganglios de nivel V como cervical posterior; y los de nivel VI como compartimiento central anterior.

### 8.3.2 INDICACIONES

Un grupo de consenso ha definido la región anatómica central cervical, la terminología que se debe utilizar para describir la indicación (disección profiláctica versus disección cervical terapéutica) así como los niveles con ganglios linfáticos afectados (ATA.; 2009).

Existe un acuerdo general en que la disección de los ganglios de forma terapéutica, debe ser realizada en pacientes con cáncer papilar que tienen adenopatías visibles (Soh EY.; 1996). La ecografía cervical preoperatoria puede detectar, ganglios linfáticos metastásicos clínicamente palpables, hasta en el 20% de los pacientes con cáncer papilar, incluyendo aquellos con tumores primarios menores de 1 cm. de diámetro (Ito Y.; 2005). Las adenopatías metastásicas de los compartimentos laterales, detectadas por ecografía, se asocian con una supervivencia libre de enfermedad menor, mientras que aquellos que sólo se detectan por examen histológico no predicen peores resultados. Por lo tanto, la disección de los ganglios laterales se debe realizar ante el hallazgo intraoperatorio o por detección ecografía preoperatoria.

Aunque las metástasis ganglionares cervicales son poco frecuentes en los pacientes con cáncer folicular, aquellos con la variante de células de Hürthle pueden presentar enfermedad ganglionar (que predice un peor resultado) y debe realizarse una disección cervical terapéutica en caso de identificar ganglios linfáticos metastásicos.

Hasta el 80% de los pacientes con el cáncer papilar pueden presentar metástasis ganglionares regionales microscópicas, pero sólo alrededor del 35% son detectables en la cirugía inicial. Dado que la enfermedad ganglionar microscópica tiene poca trascendencia clínica, que la administración de yodo radiactivo posterior provoca la ablación de estos focos ocultos y que los estudios observacionales no han demostrado un claro beneficio en la reducción de las tasas de recidiva locorregional, muchos autores sostienen que la disección cervical profiláctica de metástasis ganglionares microscópicas, que no son clínicamente identificables en el momento de la cirugía, no mejoran el resultado a largo plazo y podría someter a los pacientes a un riesgo mayor que los beneficios (Shan CX.; 2012).

Sin embargo, el papel preciso de la disección cervical profiláctica para el cáncer de tiroides bien diferenciado sigue siendo controvertido debido a que en manos experimentadas, este procedimiento se puede hacer con un riesgo adicional mínimo y algunos estudios observacionales han sugerido un beneficio de supervivencia en pacientes seleccionados (Lang BH.; 2013).

La "American Thyroid Association" (ATA) sugiere que la disección cervical del compartimento central, de manera profiláctica, se puede realizar para los tumores primarios avanzados (> 4 cm y / o con invasión extratiroidea), pero no es necesaria para los papilares pequeños no invasivos y para el tipo folicular.

Durante la cirugía, los ganglios linfáticos deben ser inspeccionados, y ante cualquier sospecha de cáncer, debe realizarse una biopsia

- Si se encuentran adenopatías metastásicas en el compartimento central, se debe realizar la disección de todo el tejido linfograso de ese compartimento.
- Si se encuentran en la parte superior, media o inferior de la cadena yugular, se debe hacer la disección completa del tejido ganglionar adyacente a los vasos yugulares y carótidas. La disección radical, con extirpación de la vena yugular interna, nervio accesorio espinal, y el músculo esternocleidomastoideo, rara vez es necesaria.

En el caso que exista un tumor primario o metástasis locorregionales que invadan los músculos adyacentes, la tráquea, los nervios laríngeos recurrentes, laringe, esófago, conducto torácico, o vaina carotídea, se debe diseñar una cuidadosa estrategia preoperatoria y una evaluación intraoperatoria, incluyendo laringoscopia. Procedimientos conservadores, como la hemilaringuectomía vertical por invasión del cartílago laríngeo, o la resección traqueal circunferencial por la invasión subglótica, pueden permitir el mantenimiento de la función fonatoria (Hundahl SA.; 2000). Sin embargo, una amplia invasión intraluminal, en ocasiones, puede requerir una laringectomía total. Aún intentando preservar la función normal del órgano, es importante la resección macroscópica de todo el tumor visible, si es posible, siendo el objetivo de la intervención quirúrgica.

## 8.4 COMPLICACIONES

La cirugía del tiroides lleva inherente un riesgo de complicaciones metabólicas, como el hipoparatiroidismo, y anatómicas, incluyendo daño a los nervios laríngeos. Ambas complicaciones son más probables ante una tiroidectomía total con disección de los ganglios linfáticos.

### 8.4.1 HIPOPARATIROIDISMO

El hipoparatiroidismo es la complicación más frecuente de la tiroidectomía casi total. El hipoparatiroidismo transitorio ocurre hasta en el 20% de los pacientes después de una cirugía por cáncer de tiroides (Hundahl SA.; 2000) y el hipoparatiroidismo permanente ocurre en el 0,8 y el 3,5% de los pacientes después de la tiroidectomía total (Richmond BK.; 2007) siendo más común cuando el bocio es grande, con las referencias anatómicas alteradas.

Los signos de Trousseau y Chvostek son indicativos de la irritabilidad neuromuscular debido a la hipocalcemia. Los requisitos actuales para las estancias hospitalarias cortas abogan por el tratamiento precoz de la hipocalcemia. Es habitual que cada Centro tenga protocolizado el régimen de tratamiento. El más habitual es el siguiente:

- Los pacientes con hipocalcemia sintomática (peribucal y distal parestesias de las extremidades) o una concentración de calcio sérico por debajo de 7,8 mg/dl (2 mmol/L, con la corrección de cualquier anomalía en la concentración de albúmina sérica)

deben ser tratados con calcitriol 0,5 mcg dos veces al día y carbonato de calcio 500 mg cuatro veces al día. Para los pacientes que absorben pobremente carbonato de calcio, puede utilizarse citrato de calcio.

- Los pacientes con síntomas más severos (calambres musculares) o una concentración de calcio sérico por debajo de 7,5 mg / dl (1,9 mmol/L) también deben recibir gluconato de calcio por goteo intravenoso continuo durante 24 a 36 horas o hasta que el calcio sérico eleve su concentración y se mantenga por encima de 8 mg/dL (2 mmol/L

- La terapia de emergencia está indicada en pacientes con tetania, convulsiones, laringoespasma, o intervalos QT prolongados marcadamente en el electrocardiograma. El tratamiento se inicia con la administración intravenosa de una ampolla de 10 ml de 10 por ciento de gluconato de calcio durante 5 a 10 minutos, seguido por la infusión intravenosa que se sugiere en el párrafo anterior.

- Si la vitamina D y el carbonato de calcio no pueden ser reducidos de dosis tras dos a ocho semanas, el hipoparatiroidismo puede ser permanente. La medición de las concentraciones de la hormona paratiroides en suero, cuando el calcio sérico es bajo, puede confirmar la necesidad permanente de tratamiento.



### **8.4.2 LESIONES DEL NERVIO RECURRENTE Y DEL NERVIO LARÍNGEO SUPERIOR**

Las lesiones permanentes del nervio laríngeo recurrente ocurren en aproximadamente el 1% de los pacientes, pero hasta el 6 % presentan paresia temporal (Flynn MB.; 1994). La monitorización intraoperatoria de la función del nervio laríngeo recurrente puede reducir esta complicación, aunque los datos son contradictorios (Chan WF.; 2006). No hay ensayos aleatorios que hayan comparado los resultados entre los pacientes controlados y no controlados.

Como resultado de una lesión unilateral, la cuerda vocal paralizada ipsilateral está típicamente en posición paramediana, provocando una voz ronca o entrecortada y una tendencia a la aspiración. La mayoría de los pacientes presentan mejoría de los síntomas en el primer año, debido a la recuperación de la función nerviosa o por el movimiento gradual de la cuerda paralizada más medialmente para proporcionar una mejor alineación la cuerda contralateral. Cuando la lesión es permanente (o lo suficientemente grave como para permitir la aspiración), hay disponibles procedimientos quirúrgicos como laringoplastia y la aducción aritenoides.

Por el contrario, la lesión bilateral del nervio recurrente puede causar estridor y disnea de inmediato con amenaza vital. La reintubación y traqueotomía pueden ser necesarios cuando el estridor es grave. Aunque la recuperación espontánea es posible, la mayoría de los pacientes requieren traqueotomía permanente.

La lesión del nervio laríngeo superior suele causar ronquera leve, disminución de la potencia de la voz, o la pérdida de control del tono de voz. La laringoscopia puede mostrar acortamiento de la cuerda ipsilateral a la lesión, lo que permite diferenciarlo de la lesión del nervio recurrente.



## **JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



En las últimas décadas, la presentación clínica del cáncer diferenciado de tiroides ha ido cambiando, de casos avanzados, que requieren un intenso tratamiento y vigilancia, a cánceres detectados ecográficamente de forma incidental, que precisarían un tratamiento menos agresivo y seguimiento menos estricto. Esto ha provocado, tanto a nivel internacional como en nuestro país, un creciente interés, plasmado en múltiples estudios de series para el análisis de diferentes factores pronósticos y de supervivencia, dado que existe una necesidad de estrategias de diagnóstico y tratamiento uniformes para el cáncer diferenciado de tiroides (CDT).

De tal manera hemos revisado nuestra propia serie de pacientes intervenidos por CDT realizando un seguimiento retrospectivo de más de dos décadas con el propósito de:

1. Revisar y comparar las características clínicas de los pacientes diagnosticados de carcinoma diferenciado de la glándula tiroidea así como los protocolos diagnósticos y terapéuticos comparándolos con las series más significativas.
2. Exponer el concepto de asignación de grupos de riesgo para la selección del tratamiento de los pacientes y así evitar sobretratar a los de bajo riesgo, cada vez más frecuentemente diagnosticados en nuestro país con una larga expectativa de vida, evitando así una cirugía agresiva con mayor morbilidad y yatrogenia (lesión del nervio recurrente laríngeo o hipoparatiroidismo permanente). Además, estos pacientes, quedan

- condenados a tomar medicación substitutiva el resto de su vida, tras someterlas a una tiroidectomía total.
3. Realizar un análisis retrospectivo de sistemas de asignación de los grupos de riesgo más utilizados, para corroborar su hipotética utilidad, aplicándolos a los pacientes de nuestra serie y compararla con la literatura.
  4. Exponer el concepto de reestadificación dinámica, revisando retrospectivamente el seguimiento de nuestros pacientes, según los criterios de respuesta al tratamiento expuestos por la ATA (Asociación Americana de Tiroides).

## **MATERIAL Y MÉTODOS**





# 1. ÁMBITO DE ESTUDIO: EL ÁREA SANITARIA 11. CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS

## 1.1 DISTRIBUCIÓN DEL ÁREA SANITARIA

Dentro del sistema de distribución de las áreas sanitarias vigentes en la Comunidad de Madrid, el área 11 es la quinta en extensión, abarcando una superficie de 783,79km<sup>2</sup>, lo que supone el 9.77% del territorio de la Comunidad. No obstante, es la que presenta un mayor volumen de población, concentrando el 13.02% de la población madrileña (755.202 habitantes en 2003). Esta superficie se distribuye, a su vez, en cinco Distritos Sanitarios: Arganzuela, Villaverde, Carabanchel, Usera y Aranjuez. Los cuatro primeros son de ámbito eminentemente urbano y están emplazados en el sur del municipio de Madrid, al que pertenecen, coincidiendo con sus homónimos municipales respecto al sistema de distribución administrativo del Ayuntamiento de la capital. El distrito sanitario de Aranjuez es el único de ámbito semirrural y rural (Gráfico 4).



Gráfico 4. Mapa de distribución del área 11.

La apertura en el año 2008 de los centros hospitalarios ubicados en Valdemoro y Aranjuez, han supuesto una nueva reestructuración del área 11, aunque el Hospital 12 de Octubre continúa siendo centro de referencia.

## 1.2 ESTRUCTURA DE LA POBLACIÓN DEL ÁREA 11

La estructura por edad y sexo se refleja en una pirámide de población con perfil estacionario y clara tendencia a la regresión, en la que predominan los individuos de 25 a 45 años (Gráfico 5).

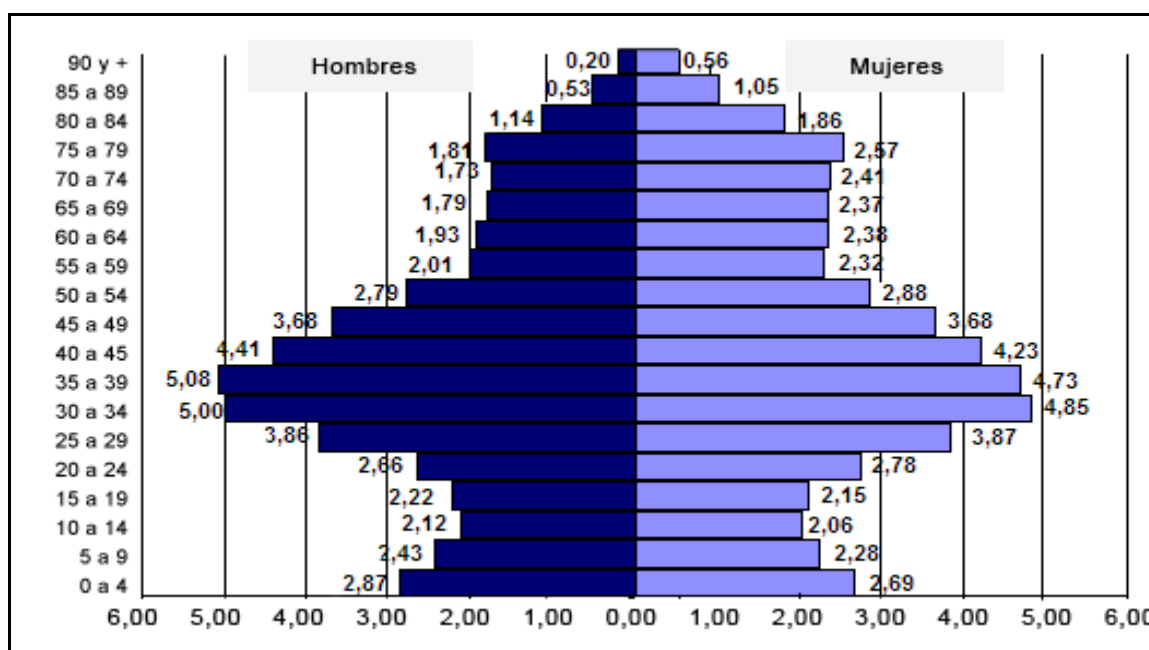


Gráfico 5. Población Área 11 en 2009. MEMORIA OFICIAL PUBLICADA EN INTRANET 2009.

La Comunidad de Madrid previsiblemente va a tener un crecimiento sostenible hasta los 6.700.000 habitantes en el 2017. La pirámide de población comparativa con el resto de España muestra datos muy similares, con un ligero

incremento de población entre 25 y 39 años (Gráfico 6).

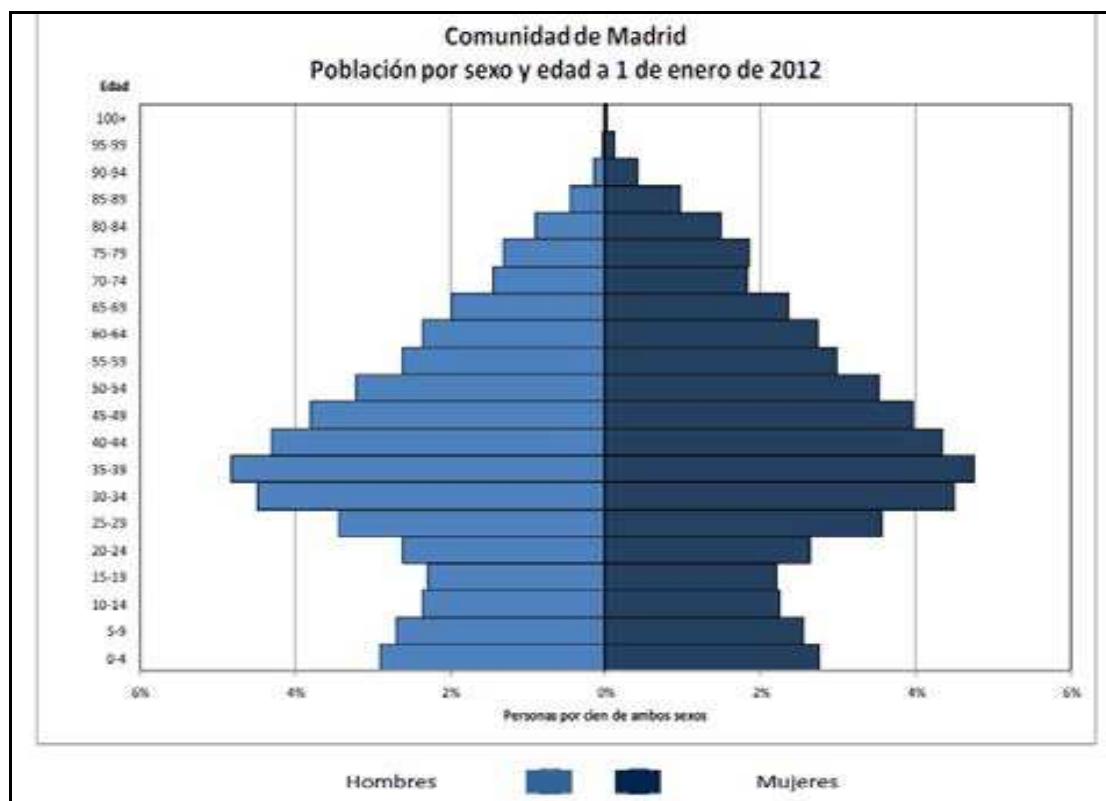


Gráfico 6. Datos demográficos de la Comunidad de Madrid. Fuente: SERMAS. Memoria 2012

### 1.3 CÁNCER DE TIROIDES EN EL HOSPITAL 12 DE OCTUBRE

El hospital Universitario 12 de Octubre es un centro hospitalario de tercer nivel, considerado así por ser casi todos sus servicios centros de referencia. Para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con patología tumoral tiroidea dispone, entre otros, de Servicios de Endocrinología, Cirugía General, Medicina Interna, Reumatología, Medicina Nuclear (con gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$  sestaMIBI), Radiología (con ecografía de alta resolución, TAC helicoidal y resonancia magnética nuclear), Laboratorio (con posibilidad de determinación de múltiples parámetros bioquímicos y marcadores de seguimiento postquirúrgico) y

Anatomía Patológica (con unidad de microscopía electrónica de alta resolución).

El Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo B es el encargado, junto con el resto de los servicios de Cirugía General, del tratamiento quirúrgico de los pacientes con cáncer de tiroides. Está compuesto por once cirujanos y las cirugías de cáncer de tiroides han sido realizadas por el que ahora es Jefe de Servicio Dr. Eduardo Ferrero Herrero, Dra. Teresa Butrón Vila; Dr. Eusebio Hijas Mirón y Dr. Francisco Javier Guadarrama González. Todos los cirujanos hemos seguido el mismo protocolo de actuación quirúrgica. En total se realizan unas 3000 intervenciones anuales entre cirugías programadas, ambulatorias y urgentes. De éstas, aproximadamente el 10% son de patología tiroidea.

## **2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS PACIENTES AL ESTUDIO**

### **2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Todos los pacientes deben estar diagnosticados de cáncer diferenciado de tiroides (papilar, folicular y sus variantes) mediante estudio histopatológico definitivo entre 1991 y 2014.

2. Todos los pacientes fueron intervenidos por el mismo grupo de cirujanos.

3. Los pacientes diagnosticados de cáncer de tiroides cumplen los criterios del Instituto Nacional de Salud estadounidense (NIH), establecidos como indicación de intervención quirúrgica.

### **2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Pacientes diagnosticados de otro tipo de cáncer tiroideo.

2. Intervenciones realizadas por otros cirujanos

3. Ausencia de firma del consentimiento informado para la inclusión en el estudio.

4. Todos los casos perdidos durante los primeros 6 meses de seguimiento desde la intervención.

### 3. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO

Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo sobre 860 pacientes intervenidos de tiroides en el Servicio de Cirugía General y Digestivo "B" del Hospital Universitario 12 de Octubre, (área sanitaria 11), desde 1991 a 2014 (23 años).

Del total de los casos revisados, 618 (71,86%) correspondían a patología benigna y 242 casos (28,13%) a patología neoplásica. De los casos tumorales se eliminaron los que no correspondían histopatológicamente con cáncer diferenciado de tiroides CDT (papilares y foliculares) que fueron un total de 10 (4 medulares, 3 anaplásicos, 2 linfomas y 1 metástasis de cáncer renal), quedando como base para este estudio 232 pacientes. (199 mujeres y 33 hombres)

Como se detalla de manera más extensa en los siguientes apartados, las variables a estudio se dividen en tres grandes grupos:

- Variables preoperatorios.
- Variables quirúrgicas.
- Variables postquirúrgicas.

Para la recopilación de la base de datos se han revisado, una a una, cada historia clínica de los pacientes incluidos en el estudio, utilizando el sistema informático HCIS del Hospital "12 de Octubre", así como el sistema de apoyo del soporte informático "Horus" (de ámbito Comunidad de Madrid) para aquellos pacientes que cambiaron su hospital de referencia en los años de seguimiento.

En algunos casos se ha precisado de llamada telefónica ante la imposibilidad de seguimiento por la red sanitaria informática.

Se han analizado 115 parámetros por cada uno de los pacientes incluidos en el estudio (26.680 datos). Se trata de una base de datos disociada.

## **4. DATOS A ESTUDIO**

### **4.1 PERIODO PREOPERATORIO**

Los pacientes fueron incluidos en nuestra base de datos tras el diagnóstico de cáncer tiroideo diferenciado confirmado en estudio histopatológico de la pieza quirúrgica, con/sin PAAF previa diagnóstica o sugerente de malignidad, o tras realización de tiroidectomía por causa benigna como hallazgo incidental.

En todos los pacientes se estudiaron multitud de datos que se clasificaron en grupos. Se ha trabajado sobre una base de datos disociada para preservar el anonimato de los pacientes.



#### **4.1.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS**

Edad; Sexo; Número de biopsia; Motivo de Consulta y Observaciones.

#### **4.1.2 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

##### **4.1.2.1 ESTUDIO ECOGRÁFICO**

- Realización.
- Medidas de ambos lóbulos tiroideos en las 3 dimensiones:  
alto/ancho/profundo
- Multinodular/Uninodular
- Endotorácico
- Lateralidad de la lesión.

##### **4.1.2.2 ESTUDIO GAMMAGRÁFICO**

Se realiza utilizando como radiotrazador el tecnecio-99 metaestable aunque en ocasiones puede ser necesario el empleo de un isótopo del yodo (yodo-131 o yodo-123), más caro y más tóxico.

Según su comportamiento gammagráfico los nódulos tiroideos se clasifican en hipocaptantes o hipofuncionantes (nódulos “fríos”), isocaptantes o isofuncionantes (nódulos “templados”) o hipercaptantes o hiperfuncionantes (nódulos “calientes”), según que la captación del trazador sea, respectivamente, menor, igual o mayor que la del resto del parénquima tiroideo.

Las variables evaluadas han sido:

- Realizada/ No;
- Multinodular/ Uninodular;

- Nódulo frío / caliente;
- Gammagrafía cervicomedial superior positiva.

#### **4.1.2.3 PAAF**

La PAAF se realizó mediante una aguja de calibre 25 conectada a una jeringa de 10 ml. En promedio, se realizaron dos pasadas sobre cada uno de los nódulos, lo que resulta en dos frotis secados al aire y dos frotis fijados en alcohol. Los frotis secados al aire fueron teñidos con el tinte Diff-Quik (Harleco, Gibbstown, NJ) para la evaluación sobre el terreno. Los frotis fijados en alcohol fueron teñidos mediante una técnica de Papanicolaou modificada. El resto del material se enjuaga con la preparación de Normosolt (Abbott Laboratories, Chicago, IL) para bloque celular y filtro Millipore (Millipore, Bedford, MA).

Siguiendo los criterios de Torsten Löwhagen los diferentes resultados de la PAAF fueron diagnosticados como "bocio coloide benigno", "atipia celular", "proliferación folicular" y "sospechosa de malignidad", "carcinoma" y "no valorable" (Pérez-Barrios A.)

#### **4.1.2.4 ESTUDIO HORMONAL FUNCIONAL**

Hemos determinado las concentraciones séricas de T4 libre y TSH para determinar el estado funcional de cada paciente clasificándolos en normo- hipere hipotiroideos. Todos los pacientes recibieron terapia supresora tiroidea a dosis suficientes para mantener la TSH por debajo de 0,05 microU/ml, por ser esta la norma de tratamiento vigente en nuestro servicio durante el período de estudio y el seguimiento

#### 4.1.2.5 TIROGLOBULINA SÉRICA

Se hizo una evaluación clínica, determinación de tiroglobulina sérica y ecografía cervical semestral, durante los dos primeros años y posteriormente anual y junto con rastreo con  $^{131}\text{I}$ , en caso de elevación de tiroglobulina y/o sospecha de metástasis. También analizamos la presencia de anticuerpos antitiroglobulina elevados.

## 4.2 PERIODO PERIOPERATORIO

### 4.2.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La extensión de la tiroidectomía se obtuvo del programa informático del Servicio de Cirugía General y Digestiva "B" del Hospital Universitario 12 de Octubre y que se introdujo en el registro con arreglo a las siguientes definiciones: **Hemitiroidectomía** comporta la extirpación de la totalidad del lóbulo tiroideo y también incluye la resección del istmo. **Tiroidectomía total** extracapsular es la extirpación de ambos lóbulos y el istmo, no dejando visible tejido tiroideo, mientras que en la **Tiroidectomía casi total** se deja un pequeño remanente de tejido tiroideo (1-2mm) para evitar dañar el nervio laríngeo recurrente inferior y/o la vascularización de la glándula paratiroidea. En los casos que hubo que repetir la cirugía, que se realizó dentro de los 2 meses desde la operación inicial, éste se anotó como un único procedimiento quirúrgico. Toda la información sobre la cirugía de los ganglios linfáticos se registró y

subdividió en niveles ganglionares según los informes histopatológicos y los compartimentos ganglionares del cuello.

La ***disección de cuello modificada*** (o funcional) comprende la eliminación de todos los tejidos grasos y fibrosos incluyendo los ganglios linfáticos, pero conserva el músculo esternocleidomastoideo, la vena yugular interna, nervio vago, del nervio espinal accesorio y los nervios sensoriales, ya sea de manera unilateral o bilateral. La ***disección radical del cuello*** incluye la eliminación de las estructuras mencionadas. La ***disección central del cuello*** incluye la extirpación de todos los ganglios linfáticos pretraqueales y adyacentes al tumor y del trayecto del nervio laríngeo recurrente inferior homolateral al lóbulo tiroideo tumoral.

En este estudio hemos contabilizado las adenopatías que se encontraban en la región yugular, las que se encontraban en la región cervical posterior o supraclavicular y las del compartimento central. Dentro de estas últimas hemos distinguido aquellas en relación con el trayecto del nervio recurrente (espacio recurrencial) por la connotación que conlleva la preservación del citado nervio.

Por tanto los pacientes fueron sometidos a:

1. Tiroidectomía total (TT) o tiroidectomía casi total (TCT) y la disección central de cuello (DCC) de manera profiláctica, cuando el diagnóstico de neoplasia maligna estaba comprobado histológicamente. Se realizó TT sin linfadenectomía en los pacientes

con bocio multinodular bilateral y por tanto el diagnóstico de neoplasia fue a posteriori.

2. El resto de pacientes fueron sometidos a hemitiroidectomía con istmectomía cuando no se mostraba patología en la ecografía preoperatoria del lóbulo contralateral y no había certeza pre- ni intraoperatoria de malignidad. La totalización de la tiroidectomía se realizó en casos seleccionados según protocolo.

La resección de toda la glándula tiroides se realizó en primer lugar, seguido por la disección DCC. Los límites de la disección DCC abarcaban hasta el hueso hioides cranealmente, la carótida lateralmente, y la vena innominada caudalmente.

Para los pacientes con estadio TNM I y II, la cirugía de los ganglios linfáticos se realizó sin procedimientos para seleccionar los ganglios, es decir, con “técnica monobloque” sin disección selectiva individual de cada ganglio linfático. La linfadenectomía laterocervical funcional no se hizo con intención profiláctica, solo en presencia de afectación ganglionar comprobada histológicamente de manera pre- o intraoperatoria.

Siguiendo las indicaciones del punto 8 de la introducción hemos evaluado los siguientes parámetros.

**4.2.1.1 CAUSA DE LA CIRUGÍA****4.2.1.2 TIPO DE TIROIDECTOMÍA**

- Total
- Subtotal
- Lobectomía con istmectomía

**4.2.1.3 DISECCIÓN GANGLIONAR**

- No realizada
- Central
- Lateral

**4.2.1.4 TIEMPOS QUIRÚRGICOS**

- 1/2/3
- Tiempo transcurrido

**4.2.1.5 CAUSA DE LA REINTERVENCIÓN****4.2.1.6 GANGLIOS TOTALES EXTIRPADOS**

- Ganglios positivos
- Localización: Lateral, Central , supraclavicular

**4.2.1.7 COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS**

## **4.2.2 ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO**

### **4.2.2.1 ANATOMÍA PATOLÓGICA REVISADA** (CONSENSUADA POR 2 PATÓLOGOS EXPERTOS).

#### **4.2.2.2 VARIANTES HISTOLÓGICAS**

Hemos recogido todas las variantes que presentaban nuestros casos, que evidentemente no eran todas las descritas en la introducción dada la poca frecuencia con que se presentan algunas.

#### **4.2.2.3 LOCALIZACIÓN CAPSULAR**

Se analizo la localización del tumor en función de la invasión capsular. Aunque para los patólogos que formaban parte del estudio no implicaba, en principio, ninguna diferencia de comportamiento histológico entre los grupos subcapsular (en contacto con la vertiente interna de la capsula tiroidea) del capsular (invasión completa de la misma), decidimos diferenciar ambos grupos para analizar alguna posible diferencia de comportamiento. Por tanto, concluimos haciendo tres grupos: intratiroideo, subcapsular y capsular.

#### **4.2.2.4 TAMAÑO TUMORAL**

Se anotaron las medidas del tumor en milímetros. Se seleccionó la medida espacial de mayor tamaño. En caso de tratarse de un tumor multifocal se seleccionó el de mayor tamaño.

#### **4.2.2.5 INVASIÓN TEJIDOS BLANDOS**

Se tomó la variable de invasión de tejidos circundantes positiva o negativa. Como factor de mal pronóstico también se anotaron los casos en que se demostró microinvasión (dato coincidente con invasión capsular).

#### **4.2.2.6 INVASIÓN VASCULAR**

Se tomó la variable de invasión de invasión vascular como positiva o negativa

### **4.3. PERIODO POSTOPERATORIO Y SEGUIMIENTO**

#### **4.3.1 TRATAMIENTO CON <sup>131</sup>I**

El tratamiento con yodo se aplicó a los casos seleccionados según los protocolos vigentes en el Servicio de Medicina Nuclear. También se utilizó como modalidad terapéutica en aquellos casos de sospecha de recidiva o metástasis. Usamos las siguientes variables.

##### **4.3.1.1 RADIACIÓN**

- Si
- No

##### **4.3.1.2 VARIANTE DE ESTUDIO**

- Terapéutica
- Diagnóstica



### **4.3.2 TIROGLOBULINA**

Al igual que se midieron los niveles de Tiroglobulina en todos los pacientes en el periodo preoperatorio se revisaron durante el seguimiento. (ver apartado 4.1.2.5)

### **4.3.3 GRUPOS DE CLASIFICACIÓN**

Por ultimo se han analizado los datos para elaborar los grupos de riesgo mas trascendentes: TNM: MACIS; AGES Y AMES, (Ver apartados 6.2 a 6.5 de la Introducción) así como la realización de grupos de riesgo de reestadificación ATA (apartado 7 de la Introducción).

#### **4.3.3.1 TNM**

- T
- N
- M
- Estadio

#### **4.3.3.2 MACIS**

- Valor (grupos)
- Riesgo MACIS : Bajo / Intermedio / Alto / Muy alto

#### **4.3.3.3 AGES**

- Valor
- Riesgo AGES: Bajo / Alto

**4.3.3.4 AMES**

- Riesgo AMES Bajo / Alto

**4.3.3.5 ATA**

- *Riesgo ATA* Bajo / Intermedio / Alto
- Valor

**4.3.4 DATOS DE SEGUIMIENTO**

Se han estudiado los datos correspondientes al seguimiento postquirúrgico. Se describen los estudios de imagen y bioquímicos. Así como las fechas de intervención, de recidiva ganglionar en el caso que exista, de progresión de la enfermedad (metástasis a distancia), de último seguimiento y de defunción, y si ésta estaba relacionada con la enfermedad o no. Los parámetros analizados se enumeran a continuación.

**4.3.4.1 FECHA DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO****4.3.4.2 ECOGRAFÍA DE CONTROL**

- Normal/Recidiva

**4.3.4.3 ANALÍTICA DE CONTROL**

- Tiroglobulina
- Anticuerpos

**4.3.4.4 FECHA LIBRE DE ENFERMEDAD**

**4.3.4.5 FECHA DE SUPERVIVENCIA****4.3.4.6 RECIDIVA GANGLIONAR****4.3.4.7 METÁSTASIS A DISTANCIA****4.3.4.8 DEFUNCIONES**

- Relacionados/ No relacionados

## **5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El resumen de la información de las variables cualitativas se presentó mediante su distribución de frecuencia absoluta y porcentaje. Las variables cuantitativas se describieron mediante sus medidas de tendencia central, media o mediana, acompañadas de las medidas de dispersión, desviación estándar o rango intercuartílico.

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de la chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas según grupo mediante el test de la t de student, en comparaciones de una variable con dos categorías. En caso de incumplir la normalidad, se utilizó test no-paramétrico.

Se estimó y representó gráficamente la función de supervivencia, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Las diferencias entre las distribuciones de supervivencia entre los grupos de intervención fueron

evaluadas mediante la prueba del Log-rank.

Los datos han sido obtenidos por el método de Kaplan-Meyer para los intervalos libres de enfermedad, y las curvas de supervivencia actuarial y el test de Wilconson, para la comparación de las diferentes características clínicas y patológicas; una  $p < 0,05$  es considerada significativa.

El análisis de los datos fue generado usando SAS software.

## **5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO**

En un primer momento se han analizado univariantes de todos los pacientes en todos los ámbitos expuestos anteriormente. En la parte epidemiológica se ha analizado el sexo de los pacientes, el número de pacientes con 45 años o más y los menores de esa edad. También se ha realizado un estudio descriptivo del motivo de consulta.

En cuanto a las Pruebas Complementarias, se ha hecho un estudio exhaustivo de la ecografía cervical preoperatoria, en la que se ha medido, tanto el tamaño de ambos lóbulos tiroideos, si se trataban de bocios ecográficos uni- o multinodulares, la localización de los nódulos, la lateralidad de las lesiones y si existía extensión de la enfermedad fuera de la glándula o en ganglios linfáticos regionales adyacentes. También hemos contabilizado cuantos bocios tenían componente endotorácico y hemos clasificado dichos casos.

En los casos que se realizó gammagrafía con  $^{99}\text{Tc}$  se han evaluado si se

trataba de una lesión uni- o multinodular, si era metabólicamente activa o no (caliente o fría) y si presentaba captación intratorácica (bocio endotorácico).

Se han estudiado los resultados de la Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) realizada de las lesiones. En el estudio analítico hormonal y bioquímico hemos analizado los parámetros hormonales con valores cualitativos, clasificando al paciente como normotiroideo, hiper- o hipotiroideo. Se han cuantificado los niveles de tiroglobulina sérica (niveles normales entre 0,1-56 ng/ml y de anticuerpos antitiroglobulina (niveles normales entre 10 y 115 UI/ml).

En la fase operatoria las variables estudiadas han sido: tipo de cirugía efectuada, tanto sobre la glándula tiroides como en las áreas ganglionares del cuello, la presencia de infiltración extratiroidea macroscópica y si la resección fue completa o incompleta.

Se ha recogido la variedad histológica (consensuada por 2 patólogos expertos), el grado de diferenciación y la invasión microscópica de la cápsula tiroidea así como la afectación de partes blandas adyacentes, el número de ganglios invadidos y el tratamiento adyuvante con  $^{131}\text{I}$ . En base a esta información se realizó la clasificación por los sistemas pTNM (UICC, 7ª Edición, 2010) <sup>1</sup>, AGES, MACIS; AMES y ATA para, posteriormente, valorar el seguimiento de todos los pacientes, analizando el intervalo libre de enfermedad y tiempo de supervivencia global. Se han estudiado las recidivas, las progresiones de la enfermedad existentes, la mortalidad relacionada y no relacionada con la enfermedad y la reestadificación según los criterios ATA.

## 5.2 ANÁLISIS MULTIVARIABLE

En el análisis multivariable se han correlacionado cada uno de los factores de mal pronóstico con la evolución de la enfermedad.

Se han analizado: la edad, el sexo, el tamaño del tumor, el tipo histológico, la variante histológica, invasión capsular, microinvasión vascular, afectación de tejidos blandos, las metástasis ganglionares cervicales y metástasis a distancia. También hemos revisado la cirugía, analizando: la técnica quirúrgica, la resección completa de la enfermedad, las complicaciones postoperatorias y la necesidad de reintervención

Se han elaborado los grupos de estadificación de riesgo TNM, MACIS, AGES, AMES. Se han seleccionado estos grupos por ser los más utilizados en la literatura y que han servido de referencia en otros estudios.

Además se han analizado los pacientes que han precisado radioterapia con  $^{131}\text{I}$  y su respuesta al mismo y se han reestadificado el riesgo según los criterios ATA.

Finalmente, todas las variables, se han correlacionado con la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y la recidiva de la enfermedad, así como la mortalidad relacionada con la misma.

Se han hecho grupos de factores para analizar la significación estadística del conjunto y también de cada uno de ellos.

Y se han analizado los grupos de estadificación de riesgo para corroborar su significación estadística y su validez de aplicación. Se ha aplicado finalmente un

estudio estadístico para hallar cuál de los grupos de estadificación del riesgo es más fiable estadísticamente desde el punto de vista predictivo mediante la utilización de la Proporción de Varianza Explicada (PVE) que se halla mediante la fórmula  $PVE=1-\exp(-G^2/n)$ , donde  $G^2$  es la máxima probabilidad que se determina mediante el análisis de  $X^2$  asociada a la hipótesis nula.

Los análisis presentados para la Supervivencia Global y la Supervivencia Libre de enfermedad se repitieron para la Supervivencia Causa Específica (SCE), encontrando que los sistemas de grupos de riesgo tienen, en este caso, un alto valor de Proporción de Varianza Explicada (PVE) porque, generalmente, en los grupos de bajo riesgo no hay fallecimientos por causa específica del estudio. Dado que el número de casos fallecidos por cáncer de tiroides son únicamente 6, no se ha realizado estudio de SCE de dicha serie.

## **RESULTADOS**





## 1. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Tras la revisión retrospectiva de los 232 casos, intervenidos con cáncer diferenciado de tiroides en el periodo de tiempo comprendido entre 1991 y 2014, los resultados obtenidos han sido los siguientes resultados:

### 1.1 GENERALIDADES. EPIDEMIOLOGÍA

#### 1.1.1 EDAD Y SEXO

La edad media de los pacientes intervenidos en nuestro Centro ha sido de 49 años (16- 86 años) (Gráfico 7). El número de pacientes menores de 45 años ha sido de 101, mientras que aquellos que tenían 45 o más años fueron 131 pacientes (Gráfico 8). No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entres ambos grupos etarios en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad (SLE) ni en la supervivencia global (SG). ( $p=0,123$ )

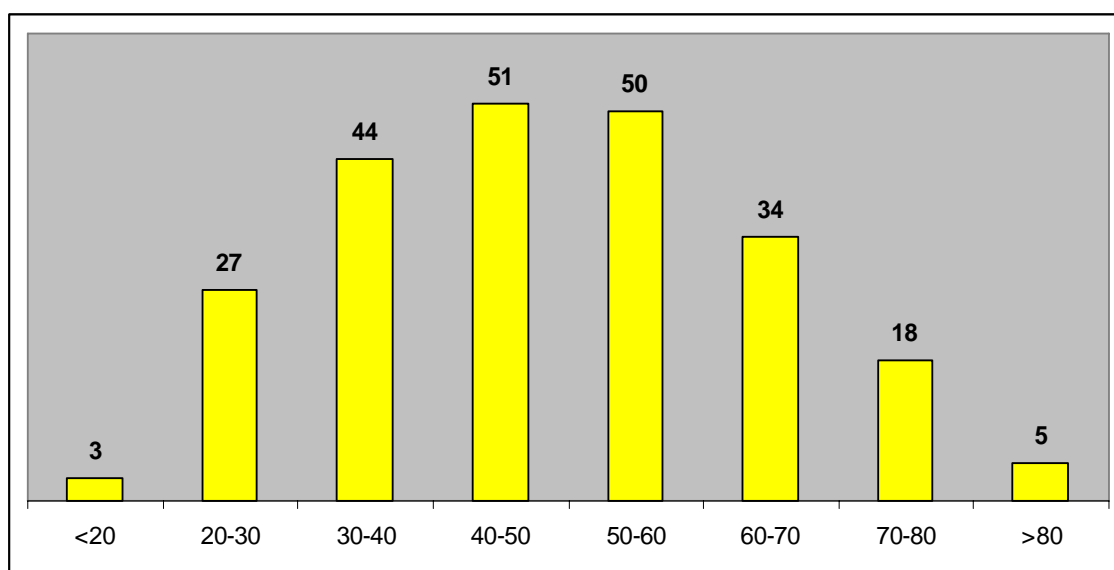


Gráfico 7. Distribución de las frecuencias según grupos de edad.

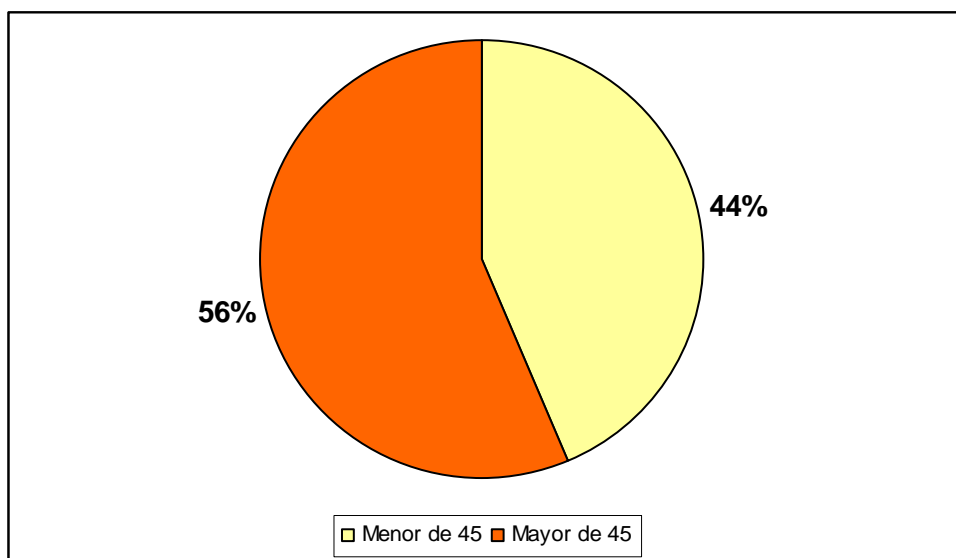


Gráfico 8. Distribución de porcentajes en función de edad mayor/menor 45 años

La distribución, según la edad, no mostró diferencias significativas, ya que en ambos casos (mayores y menores de 45 años) la distribución era cercana al 50% como indican los porcentajes del gráfico. Todos los pacientes se clasificaron en 2 grupos, según la edad, considerando el corte en 45 años para adaptarse a la clasificación internacional TNM (Pacini et al.2007) (Gráfico 8).

En cuanto a la distribución por sexos, la mayoría de los pacientes eran mujeres (199) mientras que sólo 33 casos eran varones. Tampoco se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y la SLE o la SG. ( $p=0,853$ ) (Tabla 5).

SEXO	Frecuencia	Porcentaje
MUJER	199	85.78
HOMBRE	33	14.22

Tabla 5. Distribución de frecuencia según sexo.

Dado el escaso número de pacientes fallecidos a causa de la enfermedad tiroidea (n=6) durante los años de seguimiento, sólo podemos concluir que 5 de los 6 pacientes fallecidos por cáncer de tiroides tenían >45 años en el momento del diagnóstico (solo un caso tenía 42 años), con una edad media de 64 años (límites 42-84). En relación al sexo, 5 de los 6 fallecidos, eran mujeres.

### **1.1.2 MOTIVO DE CONSULTA**

El motivo por el que fueron estudiados, diagnosticados y posteriormente intervenidos, los pacientes de este estudio, destacan, por encima del resto, el nódulo tiroideo junto con la PAAF (+) con indicación quirúrgica.

En función de los datos, podemos ver que existen dos grandes grupos de pacientes en este apartado: 1) aquellos que preoperatoriamente se sabía o sospechaba la posibilidad de un cáncer de tiroides, y a los que se les realizó una cirugía con criterio oncológico y 2) los que fueron diagnosticados "a posteriori" tras el estudio histopatológico de la pieza, siendo la indicación quirúrgica, fundamentalmente, por bocio sintomático.

## 1.2 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

### 1.2.1 ECOGRAFÍA

Se realizó estudio ecográfico preoperatorio en nuestro Centro Hospitalario a 223 pacientes (96,12%). Los 9 casos restantes, fueron pacientes remitidos desde otros Centros con estudios ecográficos propios y, por tanto, no realizados por el mismo equipo de nuestros radiólogos, de ahí que algunos datos estadísticos no lleguen a sumar el total de pacientes (232).

El número de pacientes que presentaban ecográficamente un único nódulo (uninodulares) fue 103 (46,18%), mientras que 119 (53,36%), presentaban múltiples nódulos (multinodulares). En 1 caso había un aumento difuso de la glándula sin nodularidad que correspondía a una enfermedad de Graves-Basedow (Tabla 6).

ECOGRAFIA	Nº de casos	Porcentaje
Uninodular	103	46,18%
Multinodular	119	53,36%
Difuso	1	0,44%

Tabla 6. Distribución de frecuencias uni/multinodular

Las medidas de los lóbulos tiroideos, realizados en los tres ejes del espacio, aportan los siguientes datos (Tabla 7):

<b>LOBULO DERECHO</b>	<b>Medida en mm.</b>	<b>LOBULO IZQUIERDO</b>	<b>Medida en mm.</b>
<b>ALTO</b> CRANEOCAUDAL	44,70	<b>ALTO</b> CRANEOCAUDAL	44,58
<b>ANCHO</b> LATEROLATERAL	22,86	<b>ANCHO</b> LATEROLATERAL	21,73
<b>GROSOR</b> ANTEROPosterior	23,49	<b>GROSOR</b> ANTEROPosterior	22,44

Tabla 7. Medidas ecográficas de los lóbulos tiroideos.

En cuanto a la localización de la lesión, la distribución en la glándula tiroides fue la siguiente (añadimos el dato de lateralidad de las ecografías no realizadas en nuestro Centro) (Tabla 8).

<b>Lugar de la lesión</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Lóbulo Derecho	97	41,81%
Lóbulo Izquierdo	93	40,08%
Bilateral	25	10,77%
Istmo	14	6,00%
Istmo + izquierdo	2	0,86%
Istmo + derecho	1	0,43%
<b>TOTAL</b>	<b>232</b>	<b>100%</b>

Tabla 8. Distribución porcentual de la localización de la lesión en ecografía

El número de pacientes que ecográficamente presentaban un bocio endotorácico fue 14 (6%).

### 1.2.2 GAMMAGRAFÍA

La gammagrafía con Tecnecio 99 se realizó en 140 pacientes (60,34 %), de los cuales, presentaban distribución multinodular 56 (40,0 %) y uninodular 83 (59,28%); un caso, con captación difusa, correspondía al paciente que presentaba enfermedad de Graves-Basedow. En cuanto a la captación del radiotrazador (no captación=Nódulo frío), (captación=Nódulo caliente) y (captación intermedia = Nódulo isocaptante) se muestran los porcentajes en la Tabla 9.

<b>Gammagrafía</b> (captación radiotrazador)	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Frío	110	78,57 %
Caliente	19	13,57 %
Isocaptante	11	7,85%
<b>TOTAL</b>	<b>140</b>	<b>100 %</b>

Tabla 9. Distribución de tipo de captación gammagráfica

Podemos observar una clara predominancia de nódulos fríos (el mayor porcentaje de tumores se presentan como nódulos fríos). El número de casos en que la gammagrafía tenía captación en la región cervicomediastínica superior fue de 15 (8,9%).

Se ha cuantificado la correspondencia entre ecografía y gammagrafía para el parámetro de uni- y multinodularidad y la correlación con la captación del radiotrazador (Tabla 10).

ECO \ GAMMA	Uninodular			Multinodular			Difuso		NR	TOTAL		
Uninodular	64			6					33	103		
	52	7	5	4		2				56	7	7
Multinodular	17			49					53	119		
	12	4	1	39	7	3				51	11	4
Difuso							1			1		
								1			1	
No realizada	2			1					6	9		
	2			1						3		
TOTAL	83			56			1		92	232		
	66	11	6	44	7	5		1		110	19	11

Tabla 10. Correlación entre ecografía y gammagrafía para uni/multinodularidad (NR: No realizado. / Frío Caliente/ Isocaptante)



### 1.2.3 PAAF

Se realizó PAAF preoperatoria en 215 pacientes siguiendo los criterios de Torsten Löwhagen, en cuanto a terminología y morfología, para el diagnóstico citológico de las lesiones de la PAAF de tiroides: "no diagnóstico o insatisfactoria", "bocio coloide", "atipias celulares" "neoplasia/sospechosa de malignidad" y "proliferación folicular". Entre los nódulos de tiroides evaluados mediante PAAF como "proliferación folicular" se diagnosticaron nódulos hiperplásicos-adenomatosos, adenomas foliculares, carcinoma folicular y carcinoma papilar.

Los resultados de la Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) reflejan los siguientes datos: "bocio coloide" 62 pacientes (28,83%), "sospechoso de malignidad" 70 pacientes (32,55%), "atipia celular" 16 pacientes (7,44%), "proliferación folicular" 60 pacientes (27,90%), "no diagnóstico" 7 pacientes (3,25%) (Tabla 11).

PAAF preoperatorio	Frecuencia	Porcentaje
Proliferación Folicular	60	27,90 %
Sospechoso de malignidad	70	32,55%
Bocio Coloide	62	28,83%
Atipia Celular	16	7,44%
No Diagnóstico	7	3.25%
<b>TOTAL</b>	<b>215</b>	<b>100 %</b>

Tabla 11. Distribución de frecuencias en la PAAF preoperatoria.

Se han comparado estos datos con el tipo de tumor del estudio postoperatorio de la pieza, observándose que las PAAF tipificadas como "proliferación folicular" se correspondieron con: 49 carcinomas papilares, 8 carcinomas foliculares y 3 carcinomas de células de Hürthle. En las PAAF con "atipias celulares" resultaron: 12 carcinomas papilares, 3 carcinomas foliculares y 1 carcinoma de células de Hürthle. De las PAAF clasificadas como "coloide benigno" se diagnosticaron: 58 carcinomas papilares (el 75% -44 casos- eran microcarcinomas), 2 carcinomas foliculares y 2 de Hürthle. Del total de las PAAF "sospechosas de malignidad": 69 carcinomas papilares y 1 folicular. Entre las PAAF "no diagnósticas" hubo 7 carcinomas papilares (Tabla 12).

	PAPILAR	FOLICULAR	HÜRTHLE	TOTAL
"Proliferación folicular"	49	8	3	60
"Atipia celular"	12	3	1	16
"Sospechoso de malignidad"	69	1	-	70
"Coloide benigno"	58	2	2	62
"No diagnóstico"	7	-	-	7
No realizado	15	2	-	17
<b>TOTAL</b>	<b>210</b>	<b>16</b>	<b>6</b>	<b>232</b>

Tabla 12. Correlación PAAF preoperatoria con tipo histológico anatomopatológico

### 1.2.4 ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA

Analizando los estudios funcionales tiroideos encontramos que el 84.91% (197 pacientes) eran eutiroideos, el 6.89% (16 pacientes) hipertiroideos y el 6.46% (15 pacientes) hipotiroideos (Tabla 13).

Prueba Funcional	Frecuencia	Porcentaje
Eutiroideo	201	86,63%
Hipertiroideo	16	6,89%
Hipotiroideo	15	6,46%
<b>TOTAL</b>	<b>232</b>	<b>100%</b>

Tabla 13. Distribución según pruebas tiroideas funcionales

## 1.3 TÉCNICA QUIRÚRGICA

### 1.3.1 CAUSA DE CIRUGÍA

El motivo por el que fueron estudiados, diagnosticados y posteriormente intervenidos los pacientes de este trabajo destacan por encima del resto el nódulo tiroideo junto con la PAAF (+) con indicación quirúrgica como observamos en la Tabla 14 y en el Gráfico 9.

CAUSA	Nº DE CASOS	PORCENTAJE%
NODULO (BOCIO)	72	31,03%
TUMORACION + PAAF	60	25,86%
PAAF	48	20,69%
NODULO + DESVIACION TRAQUEAL	18	7,76%
NODULO + PAAF+ DESVIACION TRAQUEAL	13	5,60%
MTX REGIONALES (PAAF GANGLIONAR)	6	2,59%
HIPERTIROIDISMO	4	1,72%
PAAF + DESVIACION TRAQUEAL	2	0,86%
DESVIACION TRAQUEAL	2	0,86%
HIPERCALCEMIA	2	0,86%
NODULO + HIPERCALCEMIA	2	0,86%
NODULO + HIPERCALCEMIA + PAAF	1	0,43%
METASTASIS A DISTANCIA (*)	1	0,43%
HIPERCALCEMIA + DESVIACION TRAQUEAL	1	0,43%
	<b>232</b>	<b>100%</b>

Tabla 14. Distribución de la causa de estudio y posterior intervención quirúrgica -

(\*) Se inició estudio por sospecha de Metástasis de cáncer de tiroides que no se confirmó -

Destacamos el caso de un completo estudio tiroideo (con intervención quirúrgica incluida), tras el hallazgo de una metástasis pulmonar secundaria a cáncer papilar de tiroides, que posteriormente se demostró tener origen ovárico. Paradójicamente, dicha pacientes presentaba un microcarcinoma tiroideo papilar en la pieza de resección.

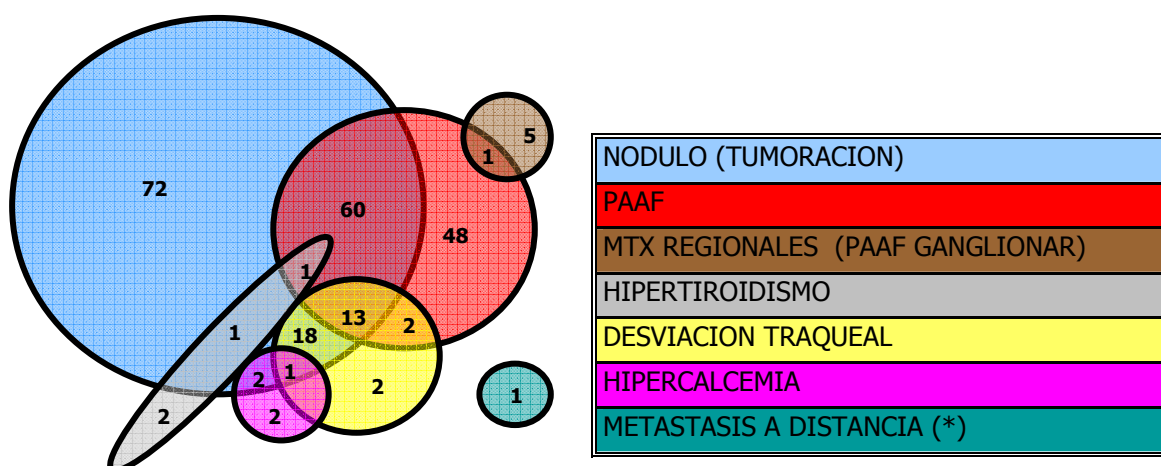


Gráfico 9. Distribución de la causa de estudio y posterior intervención quirúrgica

Podemos separar dos grandes grupos de pacientes en función de la causa de la intervención: aquellos pacientes que preoperatoriamente se sabía o sospechaba la posibilidad de un cáncer de tiroides, realizándoseles una cirugía según criterio oncológico (Tabla 15), y un segundo grupo, que fueron diagnosticados a posteriori, tras estudio histopatológico de la pieza, con indicación quirúrgica no neoplásica, fundamentalmente bocio sintomático, y que en algunos casos requirió un segundo tiempo quirúrgico (Tabla 16).

MALIGNIDAD	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
NODULO + PAAF	60	25,86%
PAAF	48	20,68%
NODULO + PAAF+ DESVIACION TRAQUEAL	13	5,60%
MTX REGIONALES (PAAF GANGLIONAR)	6	2,58%
PAAF+ DESVIACION TRAQUEAL	2	0,86%
METASTASIS A DISTANCIA	1	0,43%
NODULO + PAAF + HIPERCALCEMIA	1	0,43%
	<b>131</b>	<b>56,46%</b>

Tabla 15. Distribución de casos considerados como malignidad

NO MALIGNIDAD	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
NODULO (BOCIO)	72	31,03%
NODULO + DESVIACION TRAQUEAL	18	7,76%
HIPERTIROIDISMO	4	1,72%
DESVIACION TRAQUEAL	2	0,86%
HIPERCALCEMIA	2	0,86%
NODULO + HIPERCALCEMIA	2	0,86%
HIPERCALCEMIA + DESVIACION TRAQUEAL	1	0,43%
	<b>101</b>	<b>43,54%</b>

Tabla 16. Distribución de casos intervenidos por causa "no maligna"

### 1.3.2 TÉCNICA QUIRÚRGICA (TIPO DE TIROIDECTOMÍA)

El tratamiento quirúrgico realizado se distribuye en tres grandes grupos

(Tabla 17 y gráfico 10):

- *Tiroidectomía Completa* (201casos / 86,6%) (que incluye la total o "casi total"). Definimos tiroidectomía "casi total" a aquella en la que se conserva una mínima cantidad (< de 1cc) de tejido tiroideo adyacente al trayecto del nervio laríngeo recurrente o al pedículo vascular paratiroideo implicado, con idea de preservar dichas estructuras.
- *Tiroidectomía subtotal* (11 casos/4,7%) que englobaría las siguientes técnicas: hemitiroidectomía subtotal contralateral (lobectomía total del lóbulo dominante + hemitiroidectomía subtotal del otro lóbulo) y lobectomía subtotal bilateral.

- *Lobectomías tiroideas derecha o izquierda con istmectomía* en función del lóbulo patológico (20 casos / 9%) de los cuales 10 fueron del lóbulo izquierdo (4,31%) y 10 en el lóbulo derecho (4,31%)

Tipo de Cirugía	Frecuencia	Porcentaje
Tiroidectomía Total	201	86,63%
Tiroidectomía Subtotal	11	4,74%
Hemitiroidectomía derecha	10	4,31%
Hemitiroidectomía izquierda	10	4,31%

Tabla 17. Distribución porcentual según el tipo de cirugía realizada.

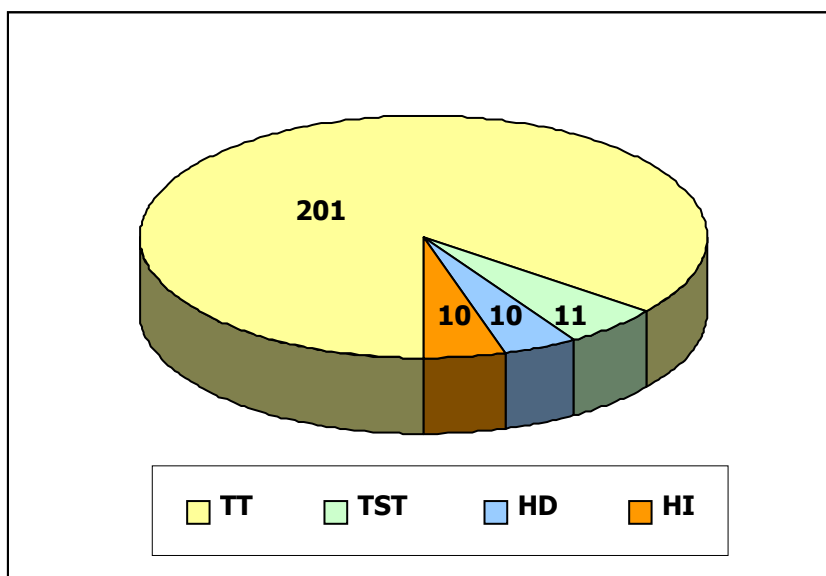


Gráfico 10. Distribución de pacientes según el tipo de cirugía realizada. - TT (Tiroidectomía total) TST (Tiroidectomía subtotal) - HD (Hemitiroidectomía derecha HI (Hemitiroidectomía izquierda) -

La técnica habitual fue la realización de la cirugía en 1 tiempo o acto quirúrgico, que se hizo en 200 pacientes (86,20%), mientras que la cirugía en 2 actos quirúrgicos representó el 13,79% (32 pacientes) (Tabla 18).

De los 32 pacientes en los que se "totalizo" la cirugía: en 26 se realizó por hallazgo histológico de cáncer en el lóbulo extirpado en nuestra cirugía previa, con un decalaje entre cirugías de 1 mes habitualmente. La distribución de los 26 tumores hallados fue: 22 por carcinoma papilar (84%) (5 microcarcinomas), 2 carcinomas foliculares y 2 variantes de Hürthle de carcinoma folicular. De las 26 totalizaciones por hallazgo histológico neoplásico: 4 casos (15,38%), presentaban en el remanente tiroideo una segunda neoplasia, siendo todas microcarcinomas.

En los 6 pacientes restantes se totalizó la tiroidectomía tras una cirugía previa en otros centros, varios años después de la primera intervención (4-32 años), siendo el motivo de la totalización por cáncer en 3 y por adenoma folicular en 3 casos.

Tiempos de Cirugía	Frecuencia	Porcentaje
1 tiempo	200	86,20%
2 tiempos	32	13,79%

Tabla 18. Distribución de frecuencias por tiempos de cirugía



### 1.3.3 DISECCIÓN GANGLIONAR CERVICAL

Se asoció linfadenectomía del compartimento central o lateral del cuello en 113 pacientes (48,70%), correspondiendo 87 al compartimento central y el resto (26), a linfadenectomías funcionales (componente lateral y central). Se extirparon un total de 1075 ganglios, siendo la media de ganglios resecados de 10 (rango 1 a 66). El número total de ganglios que presentaban invasión tumoral fue de 307 (28,55%), con un promedio de 6 (rango 1-32).

Por tanto, de los 113 pacientes (48,7%) a los que se les realizó linfadenectomía, 45 presentaban metástasis ganglionares (39,82%) (Tabla 19).

Ganglios afectados	Nº	Porcentaje
NO	68	60,71%
SI	45	39,28%

Tabla 19. Afectación ganglionar metastásica del total de linfadenectomías

La localización anatómica de los ganglios extirpados fue la siguiente: 341 (intervalo de 1-37) ganglios de la cadena yugular a 26 pacientes, siendo positivos 128 (intervalo de 1-20) (37,53%) en 20 pacientes; 59 (intervalo de 1-26) ganglios en la cadena recurrential a 12 pacientes, presentando infiltración tumoral 35 de ellos (59,32%) (intervalo de 1-10) en 9 pacientes; 663 ganglios (intervalo de 1-29) del compartimento central a 105 pacientes, siendo metastásicos 143 (21,56%) (intervalo de 1-12) en 39 pacientes y por último, 12 ganglios (intervalo de 1-6) en 8 pacientes de la región cervical posterior siendo solamente 1 ganglio positivo en 1 caso (8,3%) (Gráfico 11 y Tabla 20).

Hemos simplificado las regiones anatómicas debido a la ausencia de datos en algunos de los protocolos quirúrgicos, sobre todo en los primeros de la serie, en los que no se especificaba exactamente la localización por niveles. De tal manera, hemos correlacionado la región yugular con los niveles II, III y IV. La región cervical posterior con el nivel V y el compartimento central con el nivel VI, en el que hemos diferenciado dos subgrupos: ganglios centrales y ganglios laterales adyacentes a la cadena recurrential, si estaba descrito en el protocolo quirúrgico.

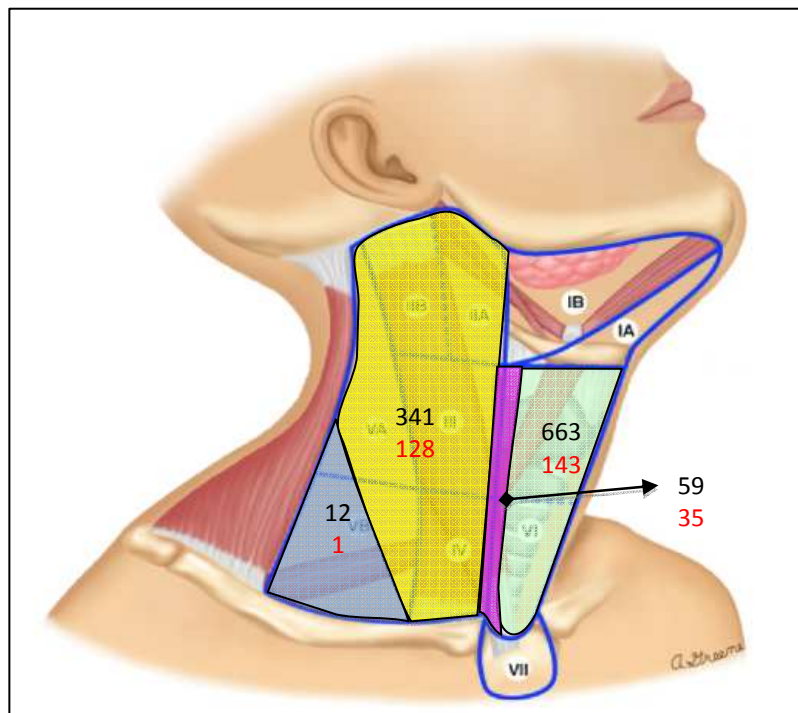


Gráfico 11. Localización y número de adenopatías extirpadas.  
(En rojo las adenopatías positivas)

LOCALIZACION	N	Rango	Media	N +	Rango	Media	%
Compartimento Central	722	1-29	6,87	178	1-12	4,04	24,65%
Compartimento Central(*)	663	1-29	6,02	143	1-12	3,66	21,36%
(Cadena recurrencial)	59	1-26	4,91	35	1-10	3,88	59,32%
Región yugular	341	1-37	13,11	128	1-20	6,4	37,53%
Región cervical posterior	12	1-6	1,5	1	1	1	8,3%

Tabla 20. Número de adenopatías en regiones cervicales según explicación en texto -  
 (\*) Compartimento central sin zona recurrencial -

### 1.3.4 COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

De los 232 pacientes intervenidos quirúrgicamente presentaron complicaciones 32 (13,79%). La complicación más frecuente, que presentaron 17 pacientes, fue la hipocalcemia transitoria, de los cuales, 7 pacientes precisaron tratamiento con calcio oral y 2 con calcio intravenoso y oral. En un caso la hipocalcemia fue definitiva (hipoparatiroidismo permanente). Presentaron disfonía transitoria, sin lesión anatómica recurrencial 4 pacientes (1,72%). En 2 casos se asociaron disfonía e hipocalcemia, ambas transitorias. Cuatro pacientes presentaron sangrado postoperatorio obligando a reintervención urgente en 1 caso. Un paciente presentó lesión recurrencial permanente. También hubo un caso de seroma postoperatorio, 1 de necrosis traqueal isquémica local que precisó de colocación de endoprótesis reabsorbible y 1 shock séptico de origen urinario. No hubo ningún caso de mortalidad en el total de los casos estudiados (Tabla 21).

COMPLICACION	Nº CASOS	PORCENTAJE
Hipocalcemia transitoria	17	7,32%
Disfonía transitoria	4	1,72%
Hematoma postoperatoria	4	1,72%
Disfonía + hipocalcemia	2	0,86%
Daño recurrencial permanente	1	0,43%
Seroma	1	0,43%
Shock séptico urinario	1	0,43%
Necrosis traqueal isquémica local	1	0,43%
Hipoparatiroidismo /hipocalcemia permanente	1	0,43%
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>13,79%</b>

Tabla 21. Complicaciones postoperatorias

## 1.4 RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS

### 1.4.1 ANATOMÍA PATOLÓGICA REVISADA

El diagnóstico histopatológico de las piezas extirpadas mostró 210 casos (90,51%) de carcinoma papilar y 22 (9,49%) de cáncer folicular: 16 pacientes (6,89%) con histología de carcinoma folicular clásico y 6 (2,59%) con la variante de células de Hürthle (Gráfico 12).

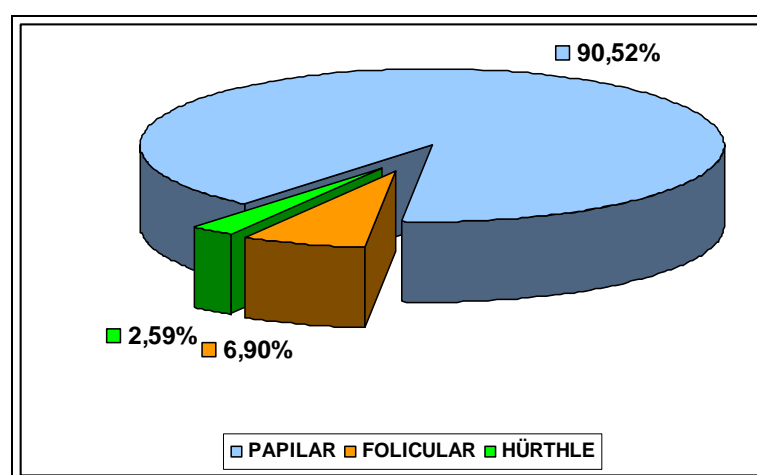


Gráfico 12. Porcentaje de los tipos histopatológicos

### 1.4.2 VARIANTES HISTOLÓGICAS

De los 210 cánceres papilares, 148 presentaban el patrón clásico (40 de ellos con patrón folicular) y en 22 casos se encontraron variantes histológicas: en 7 de los casos se evidenció patrón oncocítico, uno de ellos con extensa transformación de células claras; en 7 se encontraban en menor o mayor porcentaje (desde el 10% hasta el 50%) variante de células altas ("Tall-cell"); en 4 se constató la variante folicular; en 2 casos la variante esclerosante difusa y en otros 2 la variante "Whartin-like" (Gráfico 13).

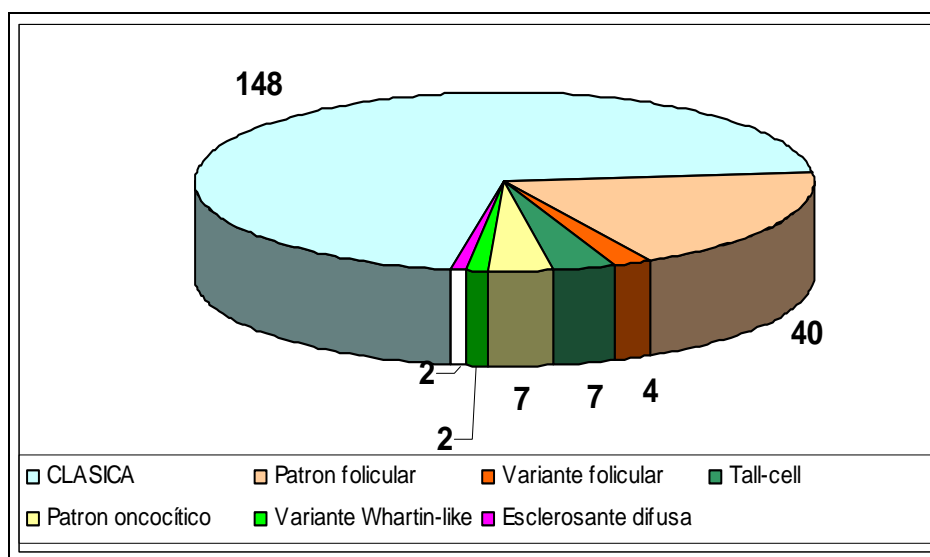


Gráfico 13. Distribución de las variantes histológicas

Cabe destacar que en 42 casos (18,1%) la glándula extirpada, además del tumor, presentaba tiroiditis crónica linfocitaria como hallazgo histológico.

La correlación del tipo de tiroidectomía con respecto al tipo histológico se muestra en la Tabla 22.

CIRUGÍA	TIPO HISTOLÓGICO			Total
	PAPILAR	FOLICULAR	HÜRTLE	
TT	185	11	5	201
TST	9	1	1	11
HI	8	2	0	10
HD	8	2	0	10
Total	210	16	6	232

Tabla 22. Correlación entre tipo de tiroidectomía y el tipo histopatológico

### 1.4.3 TAMAÑO TUMORAL

La media de tamaño tumoral fue 19,3(1-60) x 15,7(1-55) mm. Siendo 112 (48,27%) igual o menor de 10 mm, es decir, microcarcinomas, de los cuales presentaban infiltración capsular 8 casos (4,74%). Los tumores mayores de 1cm (120 pacientes) presentaban infiltración capsular 68 casos (56,6%) (Gráfico 14).

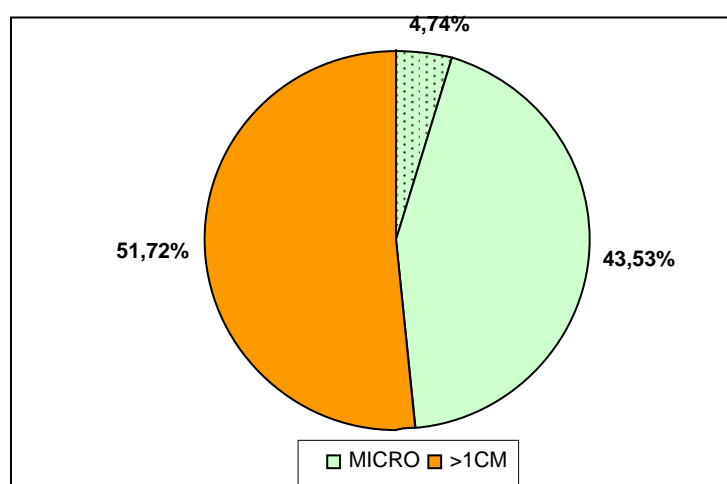


Gráfico 14. Porcentaje de microcarcinomas. -  
Sombreado porcentaje con invasión capsular -

El tipo de cirugía realizada y su correlación con el tamaño tumoral se muestra en la Tabla 23.

CIRUGÍA	TAMAÑO TUMORAL (mm)			
	<10	10-20	>20	Total
TT	92	52	57	201
TST	7	1	3	11
HI	7	1	2	10
HD	6	1	3	10
Total	112	55	65	232

Tabla 23. Correlación entre tipo de tiroidectomía y tamaño tumoral

#### 1.4.4 INVASIÓN CAPSULAR

Hubo invasión capsular en 75 casos (32,32%), de los cuales en 53 (22,84%), el tumor se encontraba adyacente a la misma aunque sin poder definir claramente datos histológicos de invasión, por lo que se clasificó un grupo intermedio llamado subcapsular; en el 44,82% de los casos (104), el tumor se localizaba intratiroideo. De los 75 pacientes que presentaban invasión capsular, 16 (21,05%), no presentaban invasión de tejidos extratiroideos ni invasión vascular (Tabla 24)

Invasión capsular	Frecuencia	Porcentaje
Si	75	32,32%
Subcapsular	53	22,84%
No	104	44,83%

Tabla 24. Porcentaje de casos con invasión capsular

### 1.4.5 INVASIÓN VASCULAR

El 90,94% de casos (211 pacientes) no presentaban invasión vascular, mientras que el 9,05% (21 pacientes) si la presentó (Tabla 25). De los 21 pacientes que presentaban dicha invasión: 8 eran cánceres papilares, 11 foliculares y 2 de la variante de Hürthle. Destaca, por tanto, la mayor tendencia a la invasión vascular de los tumores foliculares que los papilares.

Invasión vascular	Frecuencia	Porcentaje
Si	21	9,05%
No	211	90,94%

Tabla 25. Porcentaje de casos con invasión vascular

### 1.4.5 INVASIÓN TEJIDOS BLANDOS

Hubo invasión de tejidos blandos circundantes en 53 casos (22,84%), de los cuales eran macroscópicamente sospechosos intraoperatoriamente solo la cuarta parte (12 casos, 5,17% del total) mientras que en 41 (17,67% del total) sólo se constataron tras estudio histopatológico (microinvasión) (Tabla 26).

Invasión tejidos blandos	Frecuencia	Porcentaje
Si	12	5,17%
Microinvasión	41	17,67%
No	179	77,15%

Tabla 26. Porcentaje de casos con invasión de tejidos blandos



De los 12 casos de invasión macroscópica, 10 casos pertenecían a la estirpe papilar, 1 a la folicular y 1 a la variante folicular de Hürthle.

Cruzamos los datos de invasión capsular, invasión vascular e invasión de tejidos blandos que quedan reflejados en la Tabla 27.

	INVASIÓN TUMORAL (Tejidos blandos y vascular)					No invasión	TOTAL
	Macro	Macro+ Vascular	Micro	Micro+ Vascular	Vascular		
Invasión capsular							
Si	8	4	32	9	6	16	75
Subcapsular	0	0	0	0	1	52	53
Intratiroideo	0	0	0	0	1	103	104
TOTAL	8	4	32	9	8	171	232

Tabla 27. Correlación entre invasión capsular, de tejidos blandos e invasión vascular

## 1.5 TNM

La distribución de los casos analizados con respecto a la clasificación TNM se reseña en el Gráfico 15.

La distribución de la T (Tamaño del Tumor) fue la siguiente: Hubo 105 casos del grupo 1a (igual o menor de 10 mm.); 32 casos del grupo 1b (tumores >de 10 mm. e igual o menor de 20 mm.), 25 casos del grupo 2 (mayor de 20 mm. y menor o igual de 40 mm.), 59 casos T3 (> de 40 mm. o con mínima invasión extratiroidea) y 11 casos del grupo 4a (gran afectación extratiroidea)

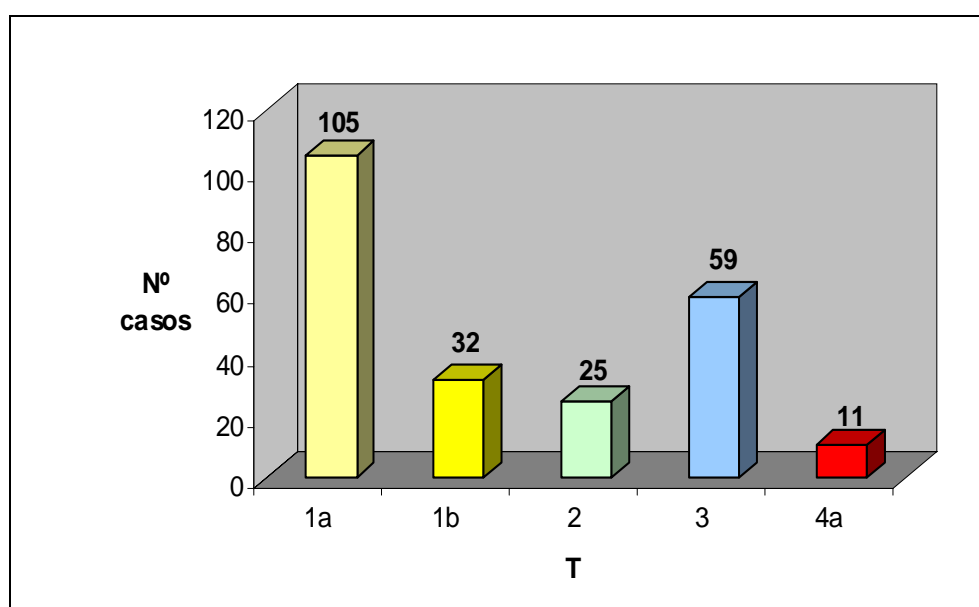


Gráfico 15. Distribución de casos según T (tamaño tumoral)

La distribución de grupos, en función de la afectación ganglionar (N), fue la siguiente: en 45 casos hubo metástasis ganglionares, de las cuales 26 eran tipo 1a y 19 tipo 1b. En 187 casos no había afectación ganglionar (N0) o no se realizó linfadenectomía (Nx) (Gráfico 16).

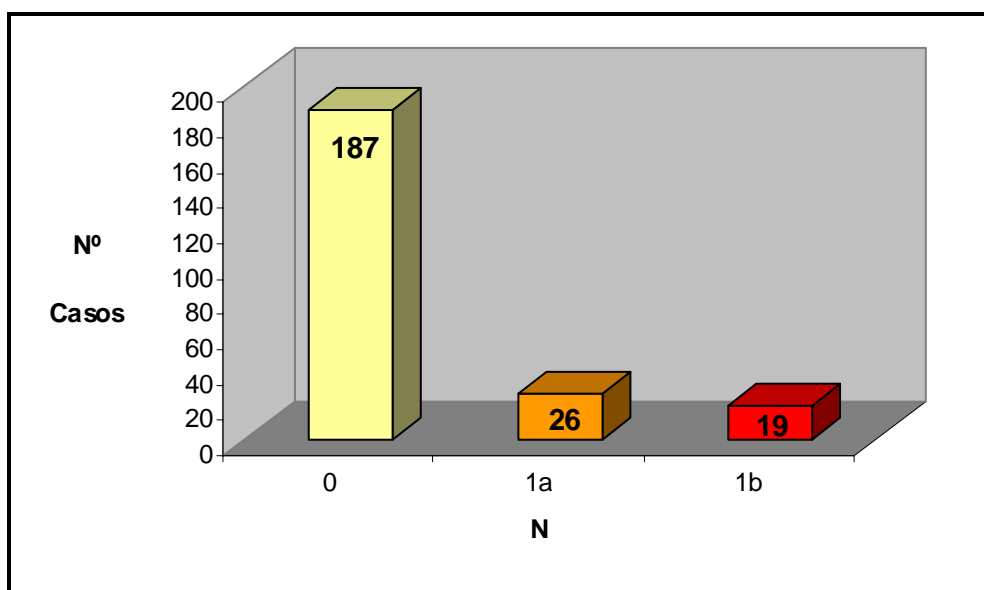


Gráfico 16. Distribución de los casos según N (+) (afectación ganglionar)

La distribución por Estadios de los casos intervenidos, fue la siguiente: 174 pacientes correspondían al Estadio I, 13 pacientes al Estadio II, 35 casos al Estadio III y 10 casos de Estadio IV (Gráficos 17 y 18).

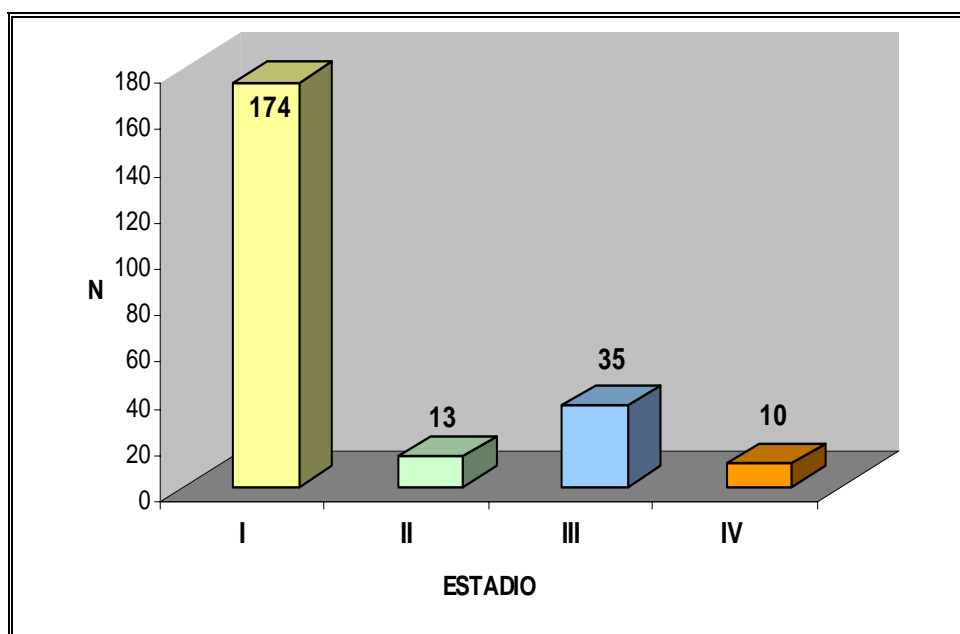


Gráfico 17. Distribución en Estadios según clasificación TNM.

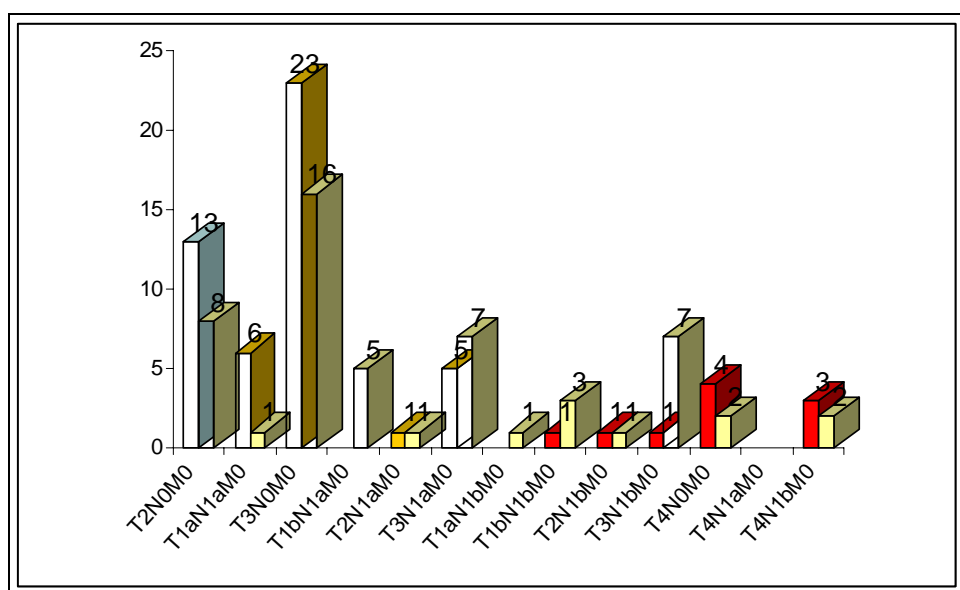


Gráfico 18. Distribución según grupos de clasificación TNM. -  
 Los colores explican la aplicación de variable edad menor/mayor de 45 años: -  
 Amarillo Estadio I; Azul Estadio II, Naranja Estadio III y Rojo Estadio IV -

## 1.6 TRATAMIENTO CON $^{131}\text{I}$

La disección de las áreas ganglionares se realizó en caso de adenopatías palpables o con metástasis encontradas en el acto quirúrgico. Fueron tratados con  $\text{I}^{131}$  postoperatorio, aquellos casos que se consideraron con mayor riesgo, aunque tuvieran una cirugía completa. Todos los pacientes recibieron terapia supresora tiroidea a dosis suficientes para mantener la TSH por debajo de 0,05microU/ml, por ser éste el protocolo de tratamiento vigente en nuestro Servicio durante el período de estudio y seguimiento. Se hizo una evaluación clínica, determinación de tiroglobulina sérica y ecografía cervical semestral, durante los dos primeros años y posteriormente anual y rastreo con  $\text{I}^{131}$  en caso de elevación de tiroglobulina y/o sospecha de metástasis.

De los 232 pacientes ,a 147 (63,36%) se les sometió a la prueba de yodo radiactivo, siendo con fines terapéuticos en 120 caos (81,63%) según los protocolos vigentes en el Servicio de Medicina Nuclear y en 27 pacientes como modalidad diagnóstica ante sospecha de enfermedad residual o metástasis (sin posterior necesidad de dosis terapéuticas) (Tabla 28 y Gráfico 19).

$^{131}\text{I}$	Frecuencia	Porcentaje
SI	147	61,63 %
NO	85	36,63%
<b>TOTAL</b>	<b>232</b>	<b>100 %</b>

Tabla 28. Porcentaje de casos tratados con yodo 131

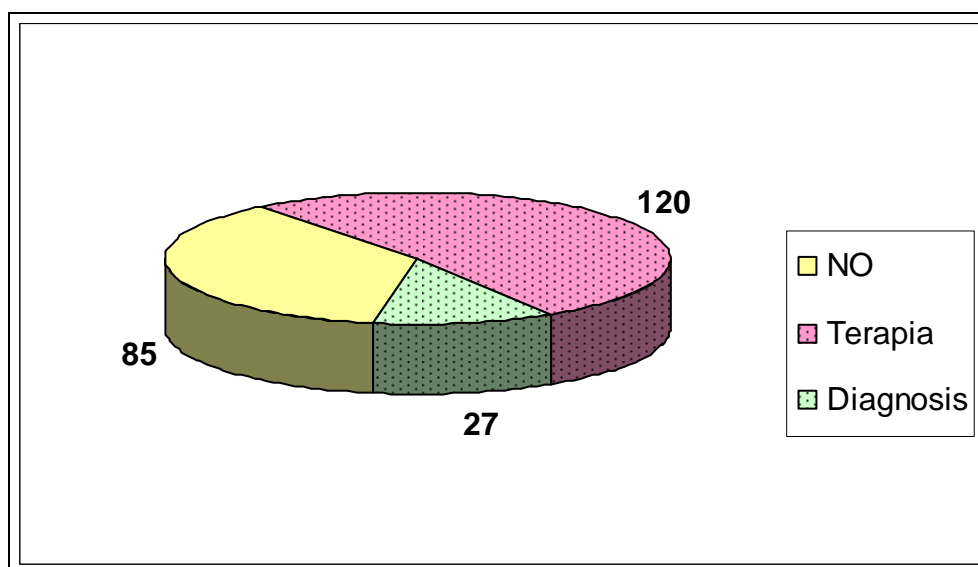


Gráfico 19. Porcentaje de casos sometidos a yodo 131

La distribución de la terapia con yodo 131 comparando los casos con adenopatías positivas y negativas fue la siguiente (Tabla 29):

<sup>131</sup> I	N (+)		
	NO	SI	Total
Diagnóstico	26	1*	27
Tratamiento	77	43	120
<b>Total</b>	103	44	147

Tabla 29. Correlación de tratamiento de yodo<sup>131</sup> con la presencia de Adenopatías (\*) En 1 caso el tratamiento adyuvante se realizó fuera de nuestro Centro.

La distribución, con respecto al uso del yodo 131 en función de si la cirugía se realizó en 1 o dos tiempos, fue la siguiente (Tabla 30):

	TIEMPOS1/2		
<sup>131</sup> I	1	2	Total
Diagnóstico	18	9	27
Tratamiento			120
Total		25	147

Tabla 30. Correlación yodo131 con tiempos quirúrgicos

En cuanto al tipo histológico de tumor, la distribución fue la siguiente (Tabla 31):

	ANATOMIA PATOLOGICA			
<sup>131</sup> I	FOLICULAR	HÜRTHLE	PAPILAR	TOTAL
Diagnóstico	4	2	21	27
Tratamiento	8	3	109	120
Total	12	5	130	147

Tabla 31. Correlación yodo131 con tipo histológico

Y con respecto al tipo de cirugía realizada y con el estadio tumoral las distribuciones fueron (Tablas 32 y 33):

	TTO. QUIRÚRGICO				
<sup>131</sup> I	HD	HI	Sub.	TT	Total
Diagnóstico	0	0	6	21	27
Tratamiento	0	0	3	117	120
Total	0	0	9	138	147

Tabla 32. Correlación yodo 131 con tratamiento quirúrgico

	ESTADIO				
<sup>131</sup> I	1	2	3	4a	Total
Diagnóstico	17	3	7	0	27
Tratamiento	79	6	25	10	120
Total	96/174	9/13	32/35	10/10	147/232

Tabla 33. Correlación yodo 131 y Estadío tumoral

Observamos como el porcentaje de pacientes que fueron sometidos a la prueba de <sup>131</sup>I aumenta lógicamente en función del estadio tumoral. De igual manera, el número de pacientes sometidos a dosis terapéuticas de <sup>131</sup>I también se incrementa conforme se eleva el estadio tumoral. Los casos de estadio avanzado que no fueron sometidos a tratamiento, se debieron a pérdida del paciente, por cambio de domicilio o por edad avanzada.

De igual modo hemos revisado el número de pacientes sometidos a <sup>131</sup>I correlacionándolo con los sistemas de asignación de riesgo. Podemos observar, cómo en los grupos de alto riesgo, el número de pacientes que recibieron <sup>131</sup>I alcanza valores medios del 95%. En los grupos de bajo riesgo, los porcentajes oscilan entre el 44% y el 72,5% (Tabla 34).



	N	<sup>131</sup> I Tratamiento	<sup>131</sup> I Diagnóstico	TOTAL <sup>131</sup> I	No <sup>131</sup> I
<b>AGES GRUPOS</b>					
0-3,99	178	84(47,2%)	19(10,7%)	<b>103(57,9%)</b>	75(42,1%)
4-4,99	30	20(66,6%)	4(13,3%)	<b>26(80,0%)</b>	6(20,0%)
5-5,99	19	13(68,4%)	2(10,5%)	<b>15(79,9%)</b>	4(21,1%)
>6	5	3(60%)	2(40%)	<b>5(100%)</b>	0
<b>RIESGO AGES</b>					
BAJO	178	84(47,2%)	19(10,7%)	<b>103(57,9%)</b>	75(42,1%)
ALTO	54	36(66,6%)	8(14,8%)	<b>44(81,4%)</b>	10(18,6%)
0-5,99	191	97(50,7%)	23(12,0%)	<b>120(72,8%)</b>	71(37,1%)
6-6,99	28	13(46,4%)	2(0,7%)	<b>15(53,6%)</b>	13(46,4%)
7-7,99	8	7(87,5%)	0	<b>7(87,5%)</b>	1(12,5%)
8 ó >	5	3(60%)	2(40%)	<b>5(100%)</b>	0
<b>RIESGO MACIS</b>					
BAJO	191	97(50,7%)	23(12,0%)	<b>120(72,8%)</b>	71(37,2%)
INTERMEDIO	28	13(46,4%)	2(7,1%)	<b>15(53,6%)</b>	13(46,4%)
ALTO	13	10(76,9%)	2(15,3%)	<b>12(92,4%)</b>	1(7,6%)
<b>RIESGO AMES</b>					
Bajo	169	70(41,4%)	17(10,1%)	<b>87(51,5%)</b>	82(48,5%)
Alto	63	50(79,4%)	10(15,8%)	<b>60(95,3%)</b>	3(4,7%)
<b>ATA</b>					
BAJO	139	46(33,1%)	15(10,8%)	<b>61(43,9%)</b>	78(56,1%)
INTERMEDIO	81	64(79,0%)	10(12,3%)	<b>74(91,4%)</b>	7(8,6%)
ALTO	12	10(83,3%)	2(16,6%)	<b>12(100%)</b>	0
<b>TNM</b>					
I	174	79(45,4%)	17(9,7%)	<b>96(44,8%)</b>	78(44,8%)
II	13	6(46,1%)	3(23,0%)	<b>9(30,7%)</b>	4(30,7%)
III	35	25(71,4%)	7(20,0%)	<b>32(91,4%)</b>	3(8,6%)
IVa	10	10(100%)	0	<b>10(100%)</b>	0

Tabla 34. Correlación yodo 131 con los grupos de Asignación de Riesgo

## 1.7 ASIGNACIÓN DE GRUPOS DE RIESGO

Los resultados obtenidos al analizar los parámetros para elaborar los grupos de riesgo más utilizados, así como la realización de la reestadificación en función a la respuesta al tratamiento, se detallan a continuación.

### 1.7.1 TNM:

Como ya expusimos en el apartado anterior, la clasificación del grupo de riesgo TNM, siguió las directrices de la 7ª Edición del 2010. Los resultados fueron los siguientes: 174 pacientes correspondían al Estadio I, 13 pacientes correspondían con Estadio II, 35 casos al Estadio III, 10 casos de Estadio IV (Tabla 35).

GRUPO TNM	Frecuencia	Porcentaje
I	174	75,00%
II	13	5,60%
III	35	15,08%
IVa	10	4,31%
TOTAL	232	100%

Tabla 35. Distribución de los casos por Estadio TNM

### 1.7.2 MACIS:

La clasificación, según la puntuación obtenida aplicando la fórmula para la asignación de grupo de riesgo MACIS, se distribuyó de la siguiente manera: grupo 1(<6): 191 pacientes (82,32%); grupo 2 (6-6,99): 28 pacientes (12,50%); grupo 3 (7-7,99): 8 pacientes (3,44%) y el grupo 4(>8) 5 pacientes (2,15%). Estos grupos se corresponden con riesgo bajo (191= 82,32%), intermedio (28=12,50%) y alto (13= 5,60%); no obstante creemos que se podría añadir la denominación de grupo de riesgo muy alto a los valores correspondientes al grupo 4. Si bien el sistema MACIS inicialmente se utilizó únicamente para cánceres papilares, en este estudio lo hemos utilizado para todos los casos de cáncer diferenciado de tiroides (Tabla 36).

GRUPO PUNTUACIÓN	Frecuencia	Porcentaje	RIESGO MACIS
<6	191	82,32%	Riesgo Bajo
6-6,99	28	12,50%	Riesgo intermedio
7-7,99	8	3,44%	Riesgo alto
>8	5	2,15%	Riesgo "muy alto"
<b>TOTAL</b>	<b>232</b>	<b>100%</b>	

Tabla 36. Distribución de los casos por grupos de riesgo MACIS para el total de casos

También hemos realizado dicha clasificación únicamente analizando los cánceres de estirpe papilar, evidenciándose muy leves diferencias en la distribución de los grupos, con porcentajes similares aunque con un ligero aumento del grupo de bajo riesgo, en detrimento de los grupos intermedio y alto (Tabla 37).

GRUPO PUNTUACIÓN	Frecuencia	Porcentaje	RIESGO MACIS
<6	183	87,14%	Riesgo Bajo
6-6,99	19	9,04%	Riesgo intermedio
7-7,99	6	2,85%	Riesgo alto
>8	2	0,95%	Riesgo "muy alto"
<b>TOTAL PAPILARES</b>	<b>210</b>	<b>100%</b>	

Tabla 37. Distribución de los casos por grupos de riesgo MACIS para estirpe papilar

### 1.7.3 AGES

La distribución por grupos de riesgo según los criterios AGES fue: grupo 1: < 4:178 casos; grupo 2: 4 a 4,99 30; grupo 3: 5-5,99: 19 casos y >6:5 casos que se corresponden con 178 casos de bajo riesgo y 54 de alto riesgo (Tabla 38).

GRUPO PUNTUACIÓN	N	%	RIESGO
<4	178	76,72%	Riesgo Bajo
4-4,99	30	12,93%	
5-5,99	19	8,18%	Riesgo alto
>6	5	2,15 %	
<b>TOTAL</b>	<b>232</b>	<b>100%</b>	

Tabla 38.Distribución de los casos por grupos de riesgo AGES

#### 1.7.4 AMES

La distribución por grupos de riesgo según los criterios AMES quedó definida de la siguiente manera: 169 casos de bajo riesgo y 63 casos de alto riesgo (Tabla 39).

RIESGO AMES	Frecuencia	Porcentaje
Riesgo Bajo	169	72,84%
Riesgo alto	63	27,15%
<b>TOTAL</b>	<b>232</b>	<b>100%</b>

Tabla 39.Distribución de los casos por grupos de riesgo AMES

### 1.7.5 ATA

La distribución inicial por grupos, para la estadificación del riesgo según los criterios ATA, dieron los siguientes resultados (Tabla 40). Más adelante describiremos la reestadificaciones posteriores

RIESGO ATA	Frecuencia	Porcentaje
Riesgo Bajo	139	60,34%
Riesgo intermedio	81	34,91%
Riesgo alto	12	5,17%
<b>TOTAL</b>	<b>232</b>	<b>100%</b>

Tabla 40. Distribución de los casos por grupos de riesgo ATA

## **2. ESTUDIOS DE SEGUIMIENTO**

Este estudio abarca un seguimiento de 23 años (6 meses - 23 años), dado que se han incluido todos los pacientes operados por este Servicio de cáncer diferenciado de tiroides desde diciembre de 1991 hasta diciembre del 2014, con una media de 7,83 años.

### **2.1 ECOGRAFÍAS DE CONTROL**

Tras revisar las ecografías de seguimiento de todos los pacientes durante el primer y segundo año, según los criterios ATA, y las últimas realizadas a cada paciente, los resultados han sido los siguientes: no se evidencia recidiva en el 90,5% de los casos; tres de los cuatro pacientes intervenidos por recidiva ganglionar no presentaban, en el último control ecográfico, signos de afectación cervical y el cuarto caso desarrolló enfermedad metastásica posterior, a pesar del tratamiento quirúrgico de la recidiva ganglionar. No se realizaron Ecografías de control en 10 pacientes, bien por pérdida durante el seguimiento, o bien porque presentaban diseminación metastásica o enfermedad grave concomitante y su realización era improcedente (Tabla 41).

ECOGRAFÍA	N	%
SIN HALLAZGOS PATOLÓGICOS	186	80,17
HEMI DCHA	8	3,45
HEMI IZQDA	9	3,88
ADENOMA PARATIROIDEO	1	0,43
RESTOS	4	1,72
SIN HALLAZGOS PREVIA RECIDIVA	3	1,29
RECIDIVA GANGLIONAR	7	3,02
RECIDIVA LOCAL	4	1,72
NO REALIZADA	10	4,31
<b>TOTAL</b>	<b>232</b>	<b>100</b>

Tabla 41. Resultados de las Ecografías de seguimiento

## 2.2 ANALÍTICAS DE CONTROL

Se han evaluado los niveles séricos de tiroglobulina (TG), así como la presencia de anticuerpos antitiroglobulina, de todos los pacientes siendo los resultados los siguientes: 20 pacientes presentaban niveles elevados de anticuerpos antitiroglobulina por lo que el valor de la TG no era indicativo para seguimiento de posibles recidivas, sin embargo solamente 1 caso, con elevación de Ac anti TG, presentó diseminación a distancia de la enfermedad siendo el valor de TG elevado (56 ng/ml), aunque en mucho menor proporción que en el resto de pacientes con metástasis a distancia o con recidiva ganglionar sin Ac anti TG presentes. En la Tabla 36 se exponen los valores de seguimiento de TG, en relación al tipo de cirugía realizada, a la ecografía de seguimiento y a la clasificación previa de cada grupo según los criterios ATA. El valor de la tiroglobulina <0,1 ng/ml sería el óptimo (no sospecha de recidiva) en el



seguimiento de pacientes sometidos a una tiroidectomía total (hasta  $<20$  ng/ml para los sometidos a hemitiroidectomía) y valores superiores implicarían una respuesta bioquímica incompleta, según se explica en el apartado 7 de la introducción.

TG	CIRUGIA			ECOGRAFIA					ATA PREVIO			TOTAL
	TOTAL	SUBTOTAL	HEMI	N	R/N	N+	RL	NR	B	I	A	
<0,1	142	5	3	147	1	1	1	0	91	54	5	150
<1	31	3	2	33	1	2	0	0	20	15	1	36
>1 -<20	10	1	12	22	0	1	0	0	19	4	0	23
>20	11	0	1	2	1	3	3	3*	2	4	6	12
NR	7	2	2	4	0	0	0	7	7	4	0	11
	201	11	20	208	3	7	4	10	139	81	12	232

Tabla 42. Distribución de los casos según el valor de TG y su correlación con el resultado de las ecografías de control comparándolo con el ATA previo. En verde valores adecuados, en naranja valores anormales. Siendo N (normal), R/N (recidiva y posterior normalidad tras tratamiento), N+ (recidiva ganglionar) RL (Recidiva local) 7 NR (no realizado). B (Bajo); I (Intermedio) y A (alto).

## 2.3 RESPUESTA AL TRATAMIENTO (ATA)

Tras cruzar los resultados de los valores de TG después de tratamiento hormonal y radioterápico, con los hallazgos en las ecografías de control (todos los pacientes tuvieron al menos un control a los 6 meses de la cirugía), se agruparon los resultados según el tipo de respuesta al mismo (Tabla 42): 150 pacientes (64,65%) presentaban una TG < de 0,1 ng, de los cuales, 147 no presentaban hallazgos patológicos en la ecografía, 1 de ellos presentó recidiva ganglionar, por lo que pasó a ser clasificado como RESPUESTA INCOMPLETA ESTRUCTURAL, siendo intervenido quirúrgicamente en dos ocasiones, siendo el último control normal (RESPUESTA EXCELENTE). Un paciente no presentó elevación de tiroglobulina, pero en la ecografía se constató recidiva ganglionar, por lo que precisó un nuevo ciclo de tratamiento con  $^{131}\text{I}$  en la fase final del estudio, siendo catalogado de RESPUESTA INCOMPLETA ESTRUCTURAL. El tercer caso presentaba en la ecografía restos tiroideos no malignos, sin elevación de la tiroglobulina por presencia de anticuerpos antitiroglobulina, por lo que se clasificó como RESPUESTA INDETERMINADA. Los 150 pacientes, habían sido clasificados previamente según el riesgo ATA: 91 Riesgo bajo (solamente 2 presentaron recidiva RESPUESTA ESTRUCTURAL INCOMPLETA, pasando uno de los dos a RESPUESTA EXCELENTE tras tratamiento quirúrgico; 54 intermedio (solamente 1 caso se evaluó como RESPUESTA INDETERMINADA, el resto fue EXCELENTE y 5 riesgo alto (sólo 1 de ellos presentó RESPUESTA INCOMPLETA ESTRUCTURAL).

De los 36 pacientes (15,08%) que presentaban en el control valores de TG < de 1 ng, 33 no presentaban recidiva locorregional ecográfica, 2 de ellos habían sido sometidos a hemitiroidectomía, por lo que se considerarían como RESPUESTA EXCELENTE, 6 casos no habían recibido tratamiento con  $^{131}\text{I}$ , por lo que también se consideraron como RESPUESTA EXCELENTE, 3 casos habían sido sometidos a cirugías subtotales, por lo que también se consideraron RESPUESTAS EXCELENTES; 1 caso presentaba un adenoma paratiroideo que se trató posteriormente y no había sido sometido a radioterapia adyuvante (microcarcinoma sin N+) por lo que también se clasificó como RESPUESTA EXCELENTE (éste caso debutó con un cáncer de recto T2N2 durante el seguimiento).

Los 21 casos restantes fueron considerados como RESPUESTAS BIOQUÍMICAS INCOMPLETAS. De los 3 casos que habían presentado adenopatías durante el seguimiento ecográfico, coincidiendo con aumento de la TG, uno, se trató con radioterapia con  $^{131}\text{I}$ , con buena respuesta (ecografías posteriores normales) y dos se sometieron a cirugía de rescate (en el último año de seguimiento de la serie). En ninguno de los 3 casos se restablecieron valores de TG < de 0,1 por lo que se clasificaron como RESPUESTA INCOMPLETA ESTRUCTURAL en los dos últimos, y pasando, el primero (con normalización ecográfica) a RESPUESTA BIOQUÍMICA INCOMPLETA.

Los 36 casos se habían clasificado previamente: 20 de riesgo bajo (10 presentaron RESPUESTA EXCELENTE y 10 RESPUESTA BIOQUÍMICA INCOMPLETA); 15 de riesgo Intermedio (2 presentaron RESPUESTA EXCELENTE, 2 RESPUESTA INCOMPLETA ESTRUCTURAL y 11 RESPUESTA BIOQUÍMICA INCOMPLETA) y 1 de Riesgo Alto (que presentó RESPUESTA INCOMPLETA ESTRUCTURAL y posteriormente INCOMPLETA BIOQUÍMICA)

En 23 casos (9,9%) los valores de la TG se encontraban entre 1 y 20 ng, de los cuales 13 habían sido sometidos a hemitiroidectomías por lo que se consideraron RESPUESTA EXCELENTE. De los 10 restantes, 9 no presentaban ecografías patológicas por lo que se consideraron RESPUESTAS INCOMPLETAS BIOQUÍMICAS y 1 presentó adenopatías patológicas, que se trataron con  $^{131}\text{I}$  por lo que se clasificó como RESPUESTA INCOMPLETA ESTRUCTURAL. De los 23 casos señalados: 19 fueron clasificados previamente como Riesgo Bajo, (con 11 casos de RESPUESTA EXCELENTE y 8 RESPUESTAS INCOMPLETAS BIOQUÍMICAS) y 4 como Riesgo Intermedio (2 presentaron RESPUESTAS EXCELENTE, 1 RESPUESTA INCOMPLETA BIOQUÍMICA Y 1 RESPUESTA INCOMPLETA ESTRUCTURAL).

De los pacientes con TG mayores de 20, en concreto 12 pacientes (4,74%): 2 no presentaban hallazgos patológicos ecográficos, por lo tanto, se consideraron RESPUESTA INCOMPLETA BIOQUÍMICA; 7 presentaban recidiva locorregional (1 presentó normalización postratamiento con  $^{131}\text{I}$  pasando a ser también RESPUESTA BIOQUÍMICA INCOMPLETA) y 3 metástasis a distancia, por lo que se

consideraron, a éstos 9, como RESPUESTA INCOMPLETA ESTRUCTURAL.

De los 12 pacientes con TG elevados postratamiento: 2 estaban clasificados previamente como Riesgo Bajo ATA (1 considerado RECIDIVA ESTRUCTURAL INCOMPLETA y otro como RESPUESTA BUIQUÍMICA INCOMPLETA) 4 estaban clasificados como Riesgo Intermedio (2 presentaron RESPUESTA BIOQUÍMICA INCOMPLETA y 2 RESPUESTA INCOMPLETA ESTRUCTURAL). Los 6 pacientes que estaban clasificados como ATA de alto riesgo previamente, presentaban RESPUESTA ESTRUCTURAL INCOMPLETA.

En 7 casos (3%) no tenemos datos sobre los valores de TG ni ecográficos por pérdida de seguimiento. En 4 casos (1,7%), los controles ecográficos eran normales, pero carecíamos de valores de control de TG. Por tanto, en estos 11 casos, no pudimos evaluar el tipo de respuesta según los criterios ATA, aunque fueron clasificados en un principio 7 de ellos como Riesgo Bajo y 4 como Riesgo Intermedio (Tabla 43 y gráficos 20 y 21).

RIESGO ATA	Frecuencia	Respuesta Excelente	Incompleta Bioquímica	Incompleta Estructural	Indeterminada	Sin datos
Bajo	139	111(79,8%)	19(13,7%)	2(1,4%)		7(5%)
Intermedio	81	57(70,4%)	14(17,3%)	5(6,2%)	1(1,2%)	4(4,9%)
Alto	12	4(33,3%)	1(8,3%)	7(58,3%)		
<b>TOTAL</b>	<b>232</b>	<b>172</b>	<b>34</b>	<b>14</b>	<b>1</b>	<b>11</b>

Tabla 43. Redistribución de los grupos ATA en función de la respuesta al tratamiento

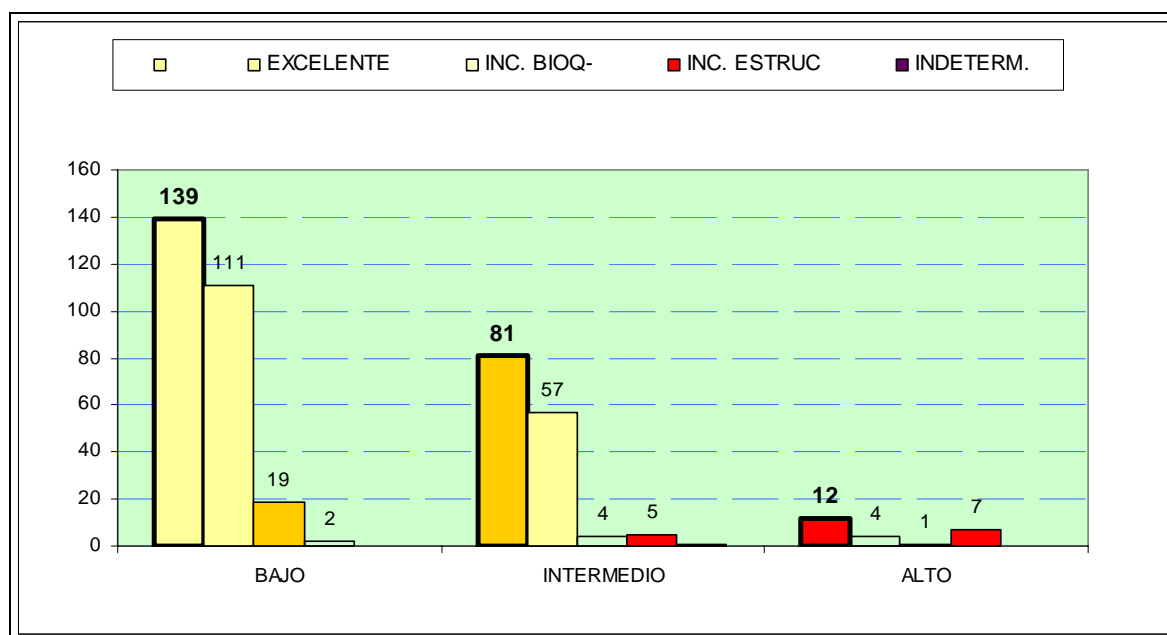


Gráfico 20. Reclasificación de los grupos de riesgo ATA tras tratamiento -  
 Primeras columnas (riesgo ATA): Amarillo (Bajo); Naranja (intermedio); Rojo (Alto) -  
 Sigüientes columnas (Respuesta al tratamiento): Amarillo (Excelente); -  
 Naranja (Incompleta bioquímica); Rojo (Incompleta Estructural); Morado (indeterminada) -

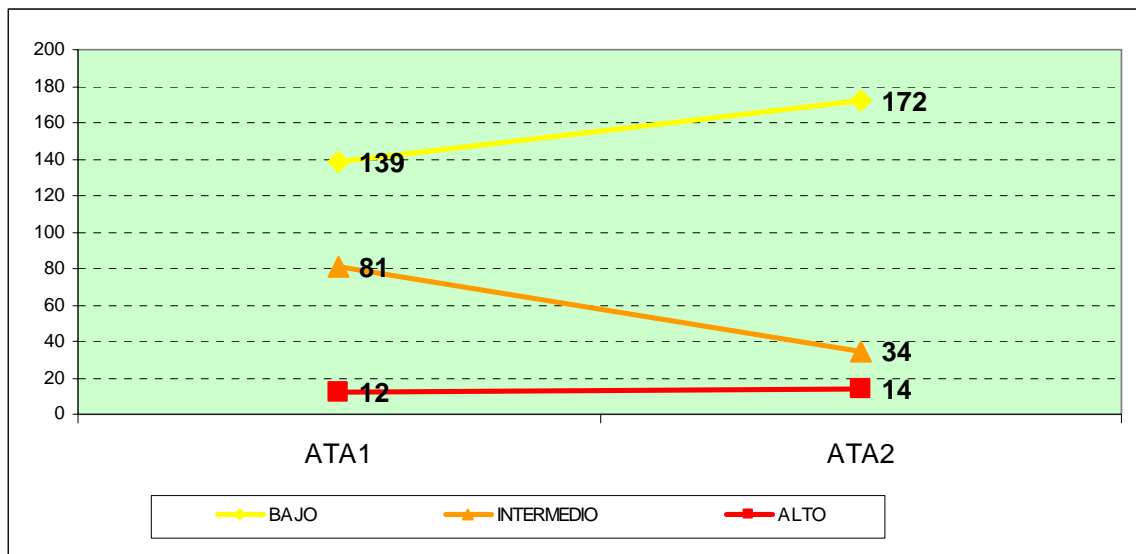


Gráfico 21. Conversión del riesgo ATA después de seguimiento

### 3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD Y SUPERVIVENCIA GLOBAL

El análisis estadístico de los 232 pacientes intervenidos, con un seguimiento de 1 a 23 años (media = 7,83 años), pone en evidencia una mortalidad total de 15 casos (6,46%), de ellos, la mortalidad relacionada con el cáncer de tiroides se demostró en 6 (2,58%). La supervivencia global a 5, 10 y 20 años fue del 96%, 93% y 84% respectivamente. La supervivencia causa dependiente a 5, 10 y 20 años fue del 98%, 95% y 95%. La media libre de enfermedad fue de 18,5 años (rango 1-23 años) y la media de supervivencia de 16,01 años (Tabla 44).

Casos (n)	232
Seguimiento	1-23años Media: 7,83 años
Mortalidad Global total	15 casos (6,46%)
Mortalidad relacionada con el tumor	6 casos (2,58%)
Supervivencia global (5, 10 y 15 años)	96%, 93% y 84%
Media Libre de Enfermedad	18,5 años (rango:1-23 años)
Media de supervivencia	16,01 años

Tabla 44. Datos de seguimiento



### 3.1 DATOS GENERALES

#### 3.1.1 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

El intervalo libre de enfermedad a los 5, 10 y 15 años fue de 92,7%, 90,1% y 83% respectivamente, siendo la media de 18,5 años (Gráfico 22).

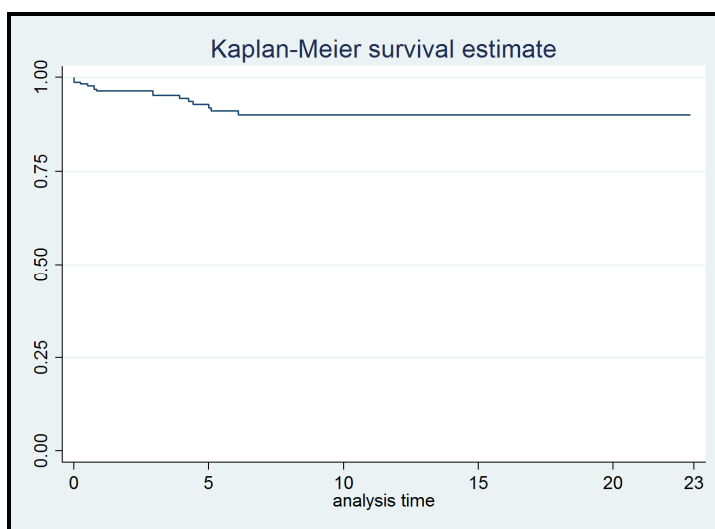


Gráfico 22. Curva de Supervivencia libre de enfermedad

#### 3.1.2 SUPERVIVENCIA GLOBAL

La supervivencia global de la serie fue a los 5, 10 y 15 años de 96%, 93% y 84% respectivamente con una media de 16 años (Gráfico 23).

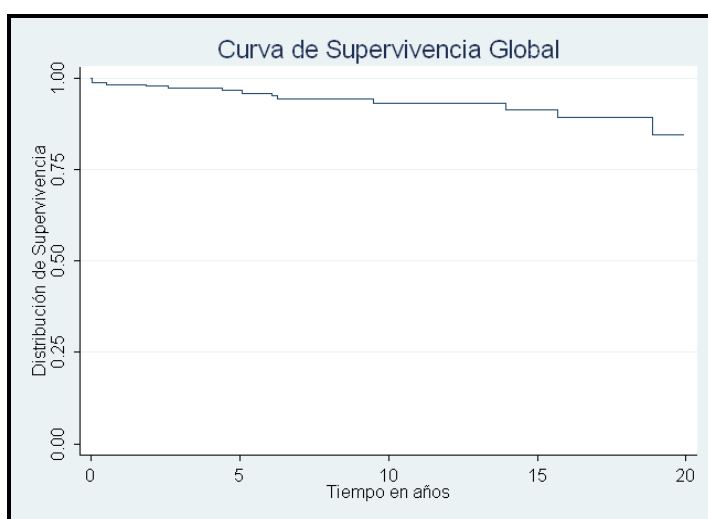


Gráfico 23. Curva de Supervivencia Global

### 3.1.3 SUPERVIVENCIA CAUSA DEPENDIENTE

La supervivencia causa dependiente presenta unos valores que alcanzan el 98% a los 5 años y el 85,6% a los 15 y 20 años (Gráfico 24).

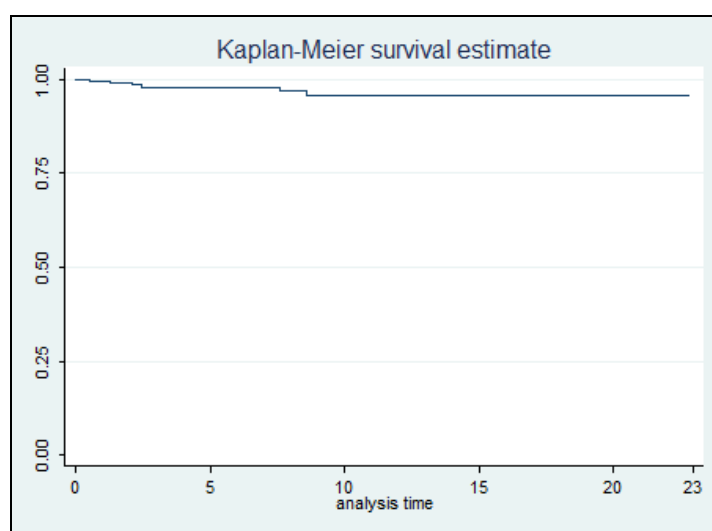


Gráfico 24. Curva de Supervivencia Causa dependiente

### 3.1.4 RECIDIVA GANGLIONAR

En 12 pacientes (5,17%) se presentó recidiva locorregional cervical, siendo la media de presentación de 36 meses (intervalo de 9-73 meses). Todos los casos se trataron mediante administración de  $I^{131}$  a dosis terapéuticas, y en 4 (una de ellas en dos ocasiones por "re-recidiva") con cirugía. Las intervenciones se realizaron a los 11 meses, 3 y 4 años. En el caso de la doble intervención, éstas se realizaron a los 5 y 7 años después de la cirugía tiroidea. Del total de recidivas, fallecieron 3 pacientes: a los 6 meses (esta paciente debutó con un cáncer folicular muy indiferenciado y agresivo) a los 9 meses y a los 3 años, con posterior aparición de metástasis a distancia. El resto

viven con enfermedad, en un intervalo que abarca desde 10 meses hasta 8 años de la cirugía. La supervivencia media de los pacientes que presentaron recurrencia fue de 3,2 años (1 a 9 años).

### **3.1.5 METÁSTASIS A DISTANCIA**

Presentaron diseminación metastásica 7 pacientes, de los cuales en 4 no se detectó recidiva locorregional previa. Todos presentaban metástasis al menos de localización pulmonar (un caso además presentaba óseas y hepáticas) excepto un caso que sólo presentó metástasis ganglionar inguinal (paciente VIH+). Fallecieron 5 de los 7 pacientes, 2 con recidiva locorregional previa, 2 siendo la metástasis a distancia la primera manifestación de recidiva de enfermedad y 1 caso, en el que la cirugía no pudo ser resectiva por amplia invasión de órganos adyacentes, por lo que se trataría de una persistencia de enfermedad locorregional con posterior diseminación metastásica. Dos de los pacientes continúan vivos con enfermedad a distancia, a los 3 y 8 años, ambos con metástasis de localización pulmonar.

El tiempo transcurrido desde la cirugía hasta diagnosticarse la afectación metastásica fue de 4,5 años de media (3 meses -9 años). La media de supervivencia desde el momento del diagnóstico de la metástasis fue de 2,7 años (7 meses hasta 11 años).

## 3.2 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO

### 3.2.1 EDAD

La media de edad de los pacientes intervenidos en nuestro Centro ha sido de 49 años (16- 86 años). El número de pacientes menores de 45 años ha sido de 101 casos, mientras que aquellos que tenían 45 o más años fueron 131. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas, entre ambos grupos etarios, en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) ni en la supervivencia global (SG) ( $p=0,123$ ) (Gráfico 25).

Dado el escaso número de pacientes fallecidos a causa de la enfermedad tiroidea ( $n=6$ ) durante los 23 años de seguimiento, sólo podemos concluir que 5 de los 6 pacientes fallecidos por cáncer de tiroides tenían  $>45$  años en el momento del diagnóstico (un caso tenía 42 años), con una media de edad de 64 años (límites 42-84).

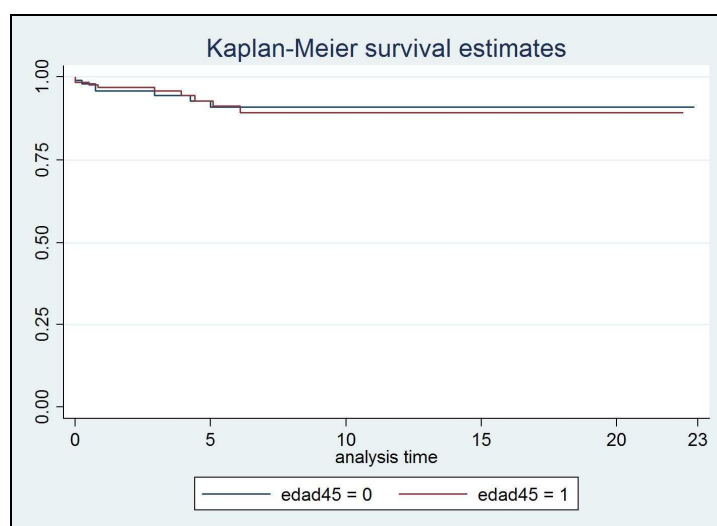


Gráfico 25. Curva de Supervivencia Global según edad.

### 3.2.2 SEXO

No se encuentran diferencias significativas entre sexos (199 mujeres y 33 varones) con respecto a la supervivencia global ( $p=0,853$ ) (Gráfico 26).

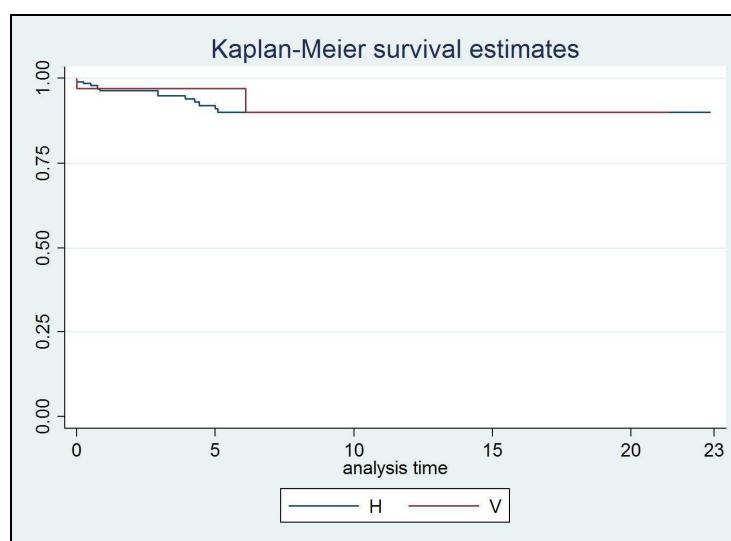


Gráfico 26. Curva de Supervivencia Global según sexo.  
V: Varones; H: Mujeres

De los 16 pacientes con recurrencia locorregional o enfermedad metastásica a distancia, 14 eran mujeres y 2 varones. De los dos varones, uno falleció tras diseminación tumoral a distancia al 2º año, debutando con metástasis inguinal a los 14 meses de la intervención, sin presentar recidiva previa locorregional (el paciente además presentaba Síndrome de inmunodeficiencia adquirida). El segundo varón que presentó recidiva locorregional cervical, al 6º año, fue sometido a tratamiento radioterápico y vive libre de enfermedad.

De las 14 mujeres que presentaron recidiva tumoral, 5 han fallecido: 4 por enfermedad metastásica a distancia y 1 por recidiva locorregional; de las 9 que viven, 3 no presentan enfermedad residual y 6 viven con enfermedad (5 con recidiva locorregional y 1 con enfermedad metastásica pulmonar).

### 3.2.3 TIPO HISTOLÓGICO

No hay diferencia significativa en la supervivencia global ( $p: 0,260$ ) ni en el intervalo libre de enfermedad (ILE) ( $p: 0,609$ ) entre el tipo histológico papilar y el folicular. Tampoco cuando separamos el tipo Hürthle del folicular clásico. (Gráficos 27 y 28).

Las neoplasias papilares mostraban una probabilidad de supervivencia a los 10 años del 91,1% y las neoplasias foliculares del 79,1%.

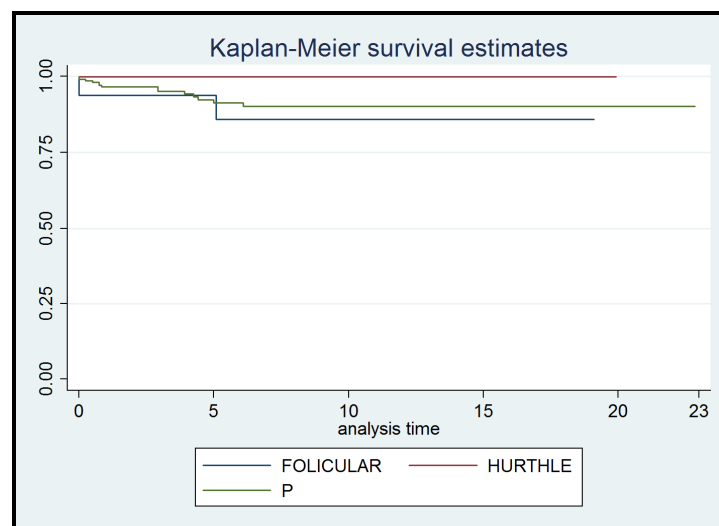


Gráfico 27. Curva de Supervivencia libre de enfermedad según tipo histológico. P: papilar

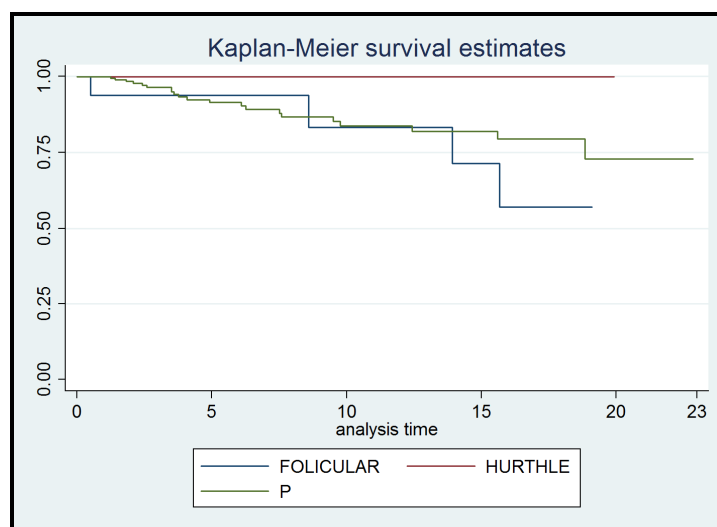


Gráfico 28. Curva de Supervivencia Global según tipo histológico.  
P: papilar

Si bien no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el intervalo libre de enfermedad, entre los distintos tipos de neoplasias papilares, con una  $p:0,103$ , sí se evidenciaron, en la supervivencia global entre las neoplasias papilares clásicas con respecto a aquellas variantes histológicas analizadas ( $p:0,0429$ ), fundamentalmente debido a la variante oncocítica ( $p:0,001$ ) y a la variante "tall-cell" ( $p:0,034$ ); no evidenciándose diferencias significativas en el resto: patrón folicular ( $p=0,482$ ), variante folicular ( $p=0,618$ ), esclerosante difuso y "wharthin-like" ( $p:0,83$ ) (Tabla 45 y Gráficos 29 y 30).

TIPO HISTOLOGICO	Eventos observados	Eventos esperados
CLASICO	13	15.05
PATRON FOLICULAR	2	3.98
VARIANTE FOLICULAR	1	0.68
ONCOCÍTICO	3	0.36
TALL CELL	2	0.48
ESCLEROSANTE DIFUSO	0	0.01
WARTHIN-LIKE	0	0.45
TOTAL	21	21.00
chi2(6) = 26.58 Pr>chi2 = 0.0002		

Tabla 45. Aplicación de modelo de Cox en que se comparan los datos observados con los esperados desde el punto de vista estadístico

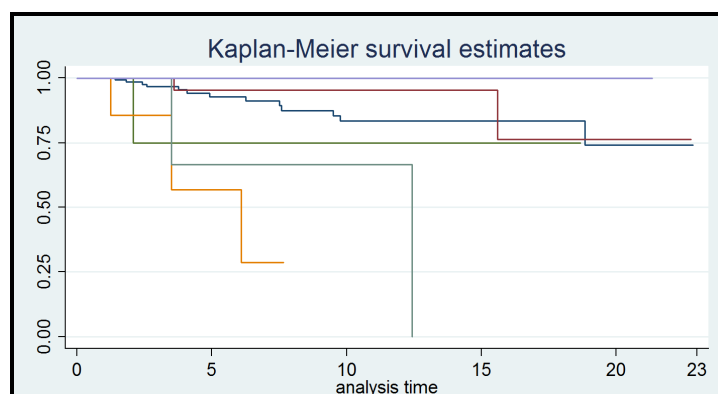


Gráfico 29. Curva de Supervivencia Global según variante histológica -

**Azul:** Papilar clásico; **Marrón:** Patrón folicular; -

**Verde claro:** Variante folicular; -

**Naranja:** Oncocítico **Verde oscuro:** Variante "tall-cell"; -

**Rojo:** Esclerosante Difusa; **Morado:** "Warthin-like" -

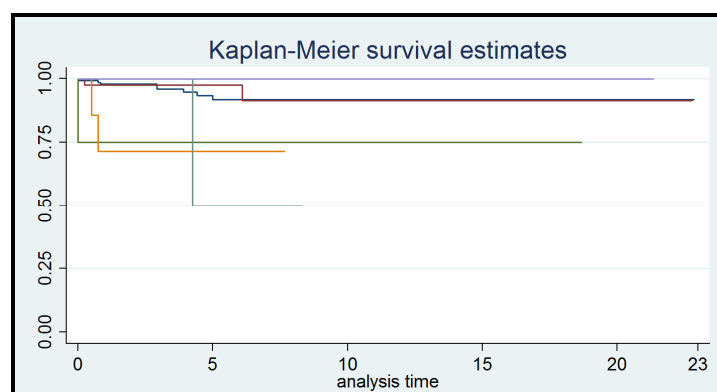


Gráfico 30. Curva de Supervivencia Libre de enfermedad - según variante histológica -

**Azul:** Papilar clásico; **Marrón:** Patrón folicular; -

**Verde claro:** Variante folicular; -

**Naranja:** Oncocítico **Verde oscuro:** Variante "tall-cell"; -

**Rojo:** Esclerosante Difusa; **Morado:** "Warthin-like" -



### 3.2.4 INVASIÓN VASCULAR

En cuanto a la invasión vascular si se aprecia una diferencia estadísticamente significativa tanto para la supervivencia global (Gráfico 31) como para el intervalo libre de enfermedad (Gráfico 32), tanto en los casos de neoplasia papilar con invasión vascular histológica ( $p=0,0001$ ) como en los casos de cáncer folicular con dicha invasión vascular ( $p=0,007$ ).

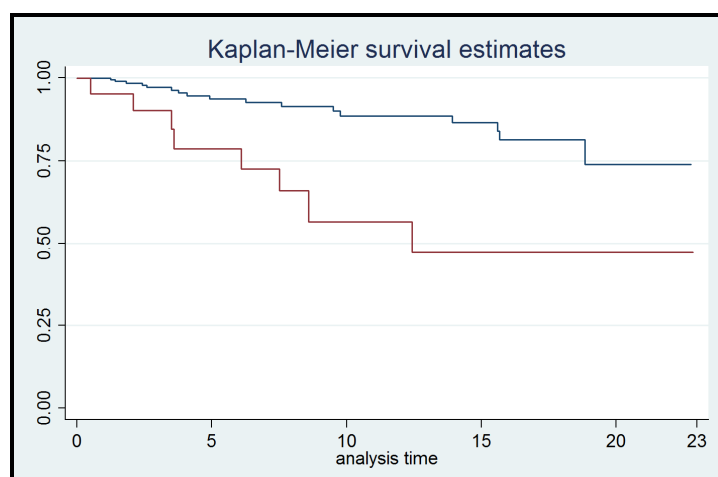


Gráfico 31. Curva de Supervivencia Global según invasión vascular  
Azul: No invasión vascular. Rojo: Invasión vascular

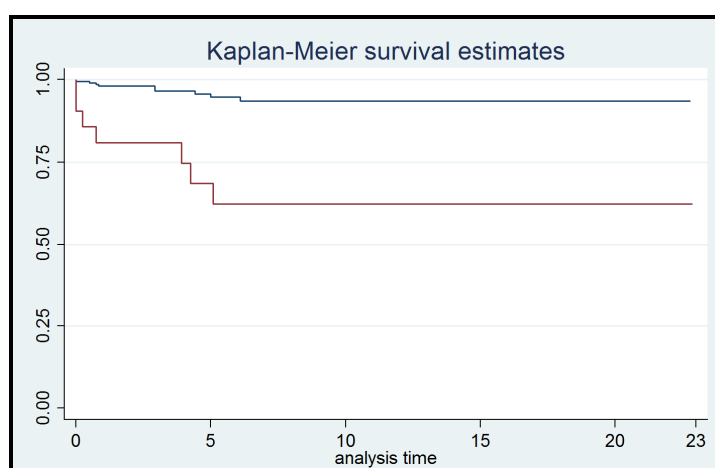


Gráfico 32. Curva de ILE según invasión vascular -  
Azul: No invasión vascular. Rojo: Invasión vascular -

### 3.2.5 TAMAÑO TUMORAL (T)

Con relación a la supervivencia global, no se encontraron diferencias significativas cuando se compararon los tumores micropapilares (< de 1cm) (T1a) con respecto a los tumores de entre T1b (1 a 2cm) o los comprendidos entre 2-4 cm. (T2) ( $p: 0,0972$ ). Sin embargo, sí que la hubo, cuando se compararon los tumores menores de 4 cm (T1 y T2) con los T3: > 4cm., tanto para la supervivencia global ( $p= 0,005$ ) como la supervivencia libre de enfermedad ( $p<0,001$ ) (Gráficos 33 y 34).

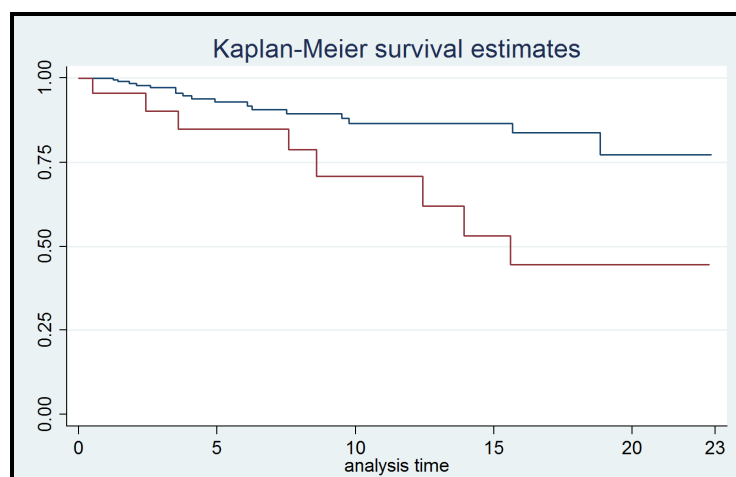


Gráfico 33. Curva de Supervivencia Global según tamaño tumoral  
 Rojo: Mayor de >4 cm. Azul: Menor < de 4 cm

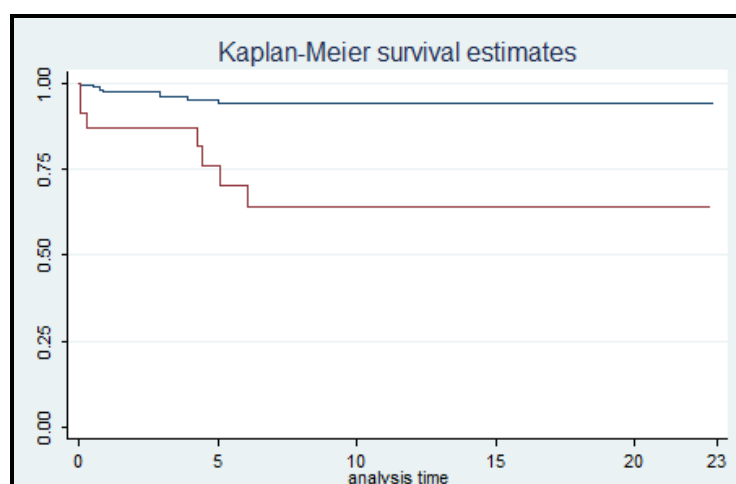


Gráfico 34. Curva de Supervivencia libre de enfermedad según tamaño tumoral. Rojo: Mayor de >4 cm. Azul: Menor < de 4 cm

### 3.2.6 LOCALIZACIÓN Y NÚMERO DE LESIONES

Según la localización del tumor: unilobular (195 pacientes) o bilobular (37) tampoco se encontraron diferencias significativas para la supervivencia global ( $p$ : 0,919) o la supervivencia libre de enfermedad ( $p$ : 0,287) (Gráficos 35 y 36).

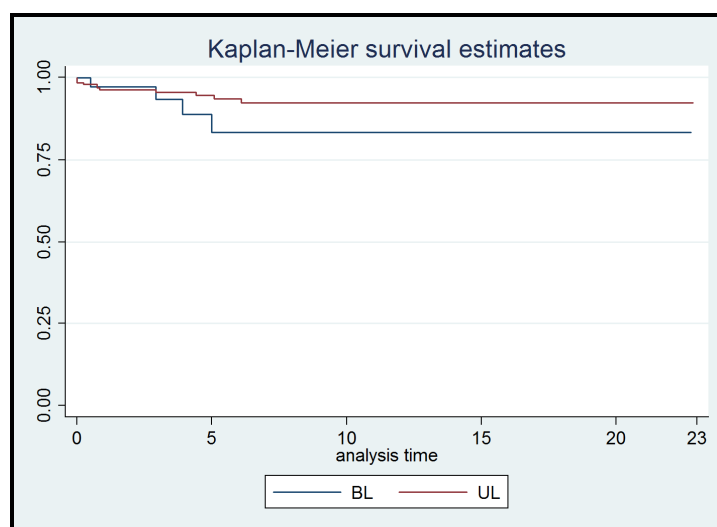


Gráfico 35. Curva de Supervivencia Global según localización  
BL: Bilateral; UL: Unilateral

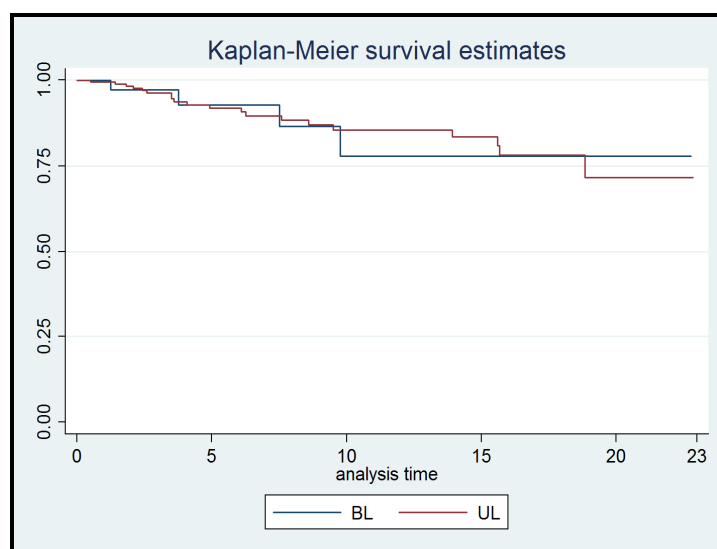


Gráfico 36. Curva de Supervivencia Libre de Enfermedad según localización. BL: Bilateral; UL: Unilateral

Tampoco se han encontrado diferencias significativas para la supervivencia global de los tumores unifocales (156 casos), bifocales (32 casos) (p: 0,216) ó multifocales (43 casos) (p: 0,463). Pero por el contrario, embargo si existió dicha significación estadística para a la supervivencia libre de enfermedad (p: 0,041) (Gráficos 37 y 38).

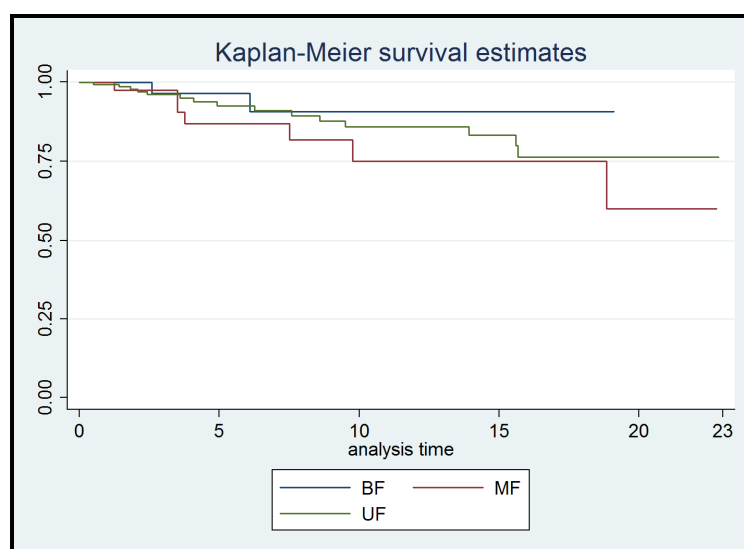


Gráfico 37. Curva de Supervivencia Global según número de tumores  
BF: Bifocal; UF: Unifocal; MF: Multifocal

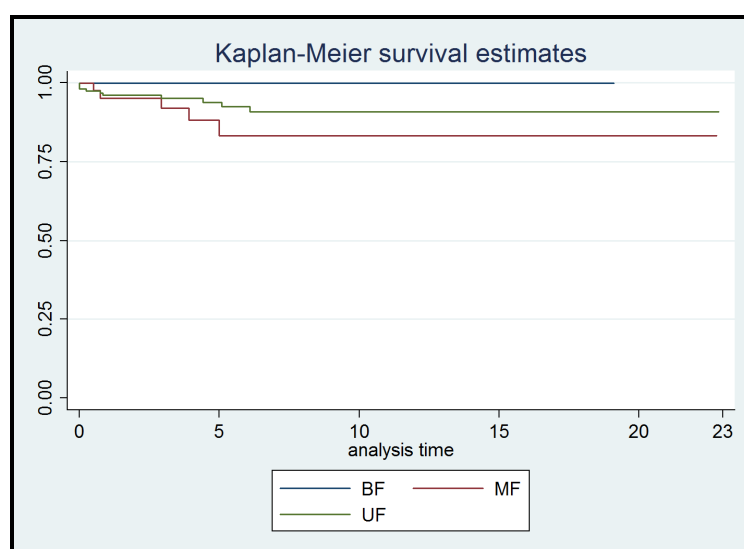


Gráfico 38. Curva de Supervivencia Libre de enfermedad  
según número de tumores.  
BF: Bifocal; UF: Unifocal; MF: Multifocal

Por lo que respecta a la localización de la tumoración en la glándula tiroidea: (intratiroidea/subcapsular/capsular), se ha evidenciado diferencias en cuanto a SLE (p: 0,003) y en la SG. (p: 0,027), como consecuencia de la comparación del grupo capsular con respecto a los otros dos grupos, pues no existen tales diferencias cuando se comparan el grupo de infiltración microscópica de tejidos peritiroideos (p: 0,756) con el grupo intratiroideo entre sí (Gráficos 39 y 40).

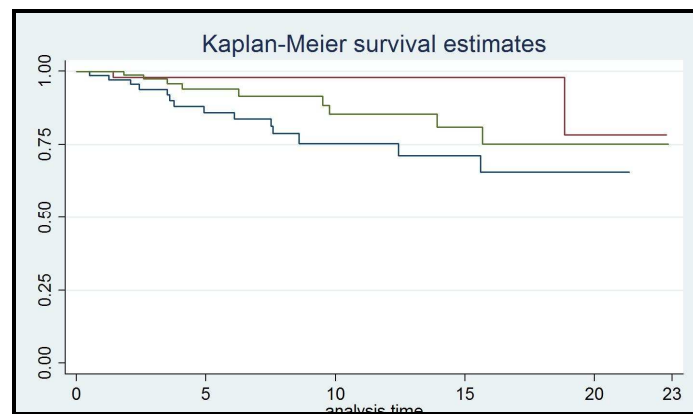


Gráfico 39. Curva de Supervivencia Global según localización capsular  
Azul: capsular; Rojo: subcapsular; Verde: intratiroideo

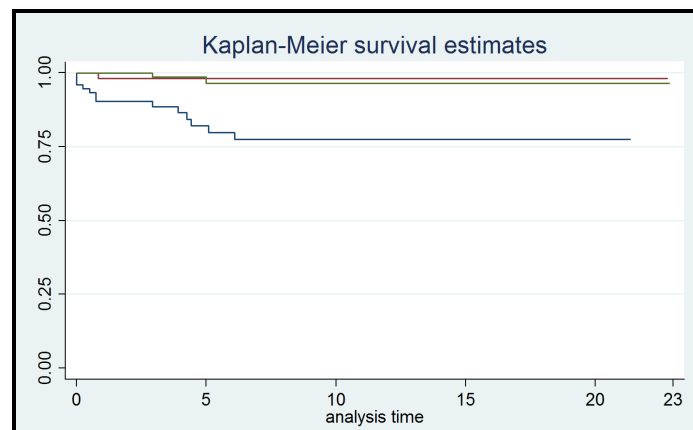


Gráfico 40. Curva de SLE según localización capsular.  
Azul: capsular; Rojo: subcapsular; Verde: intratiroideo -

### 3.2.7 AFECTACIÓN DE PARTES BLANDAS PERITIROIDIAS.

No hemos encontrados diferencias significativas para la SG ni para la SLE entre los casos con infiltración microscópica peritiroidea comparados con los casos que no la presentaban ( $p: 0,756$ ). Parece contradictorio que habiendo diferencias significativas entre la invasión capsular no la haya con la microinvasión. Este dato parece explicarse por la mayor frecuencia de invasión vascular en los casos de afectación capsular que en el resto.

En cambio, en los pacientes con infiltración de partes blandas peritiroideas macroscópica (T4a) sí se encontraron diferencias significativas en el Intervalo libre de Enfermedad (ILE) ( $p<0,001$ ) a los 5, 10 y 20 años con respecto a la ausencia de dicha infiltración, y lo mismo con respecto a la Supervivencia Global (SG) con una  $p:<0,0001$  (Gráficos 39 a 44).

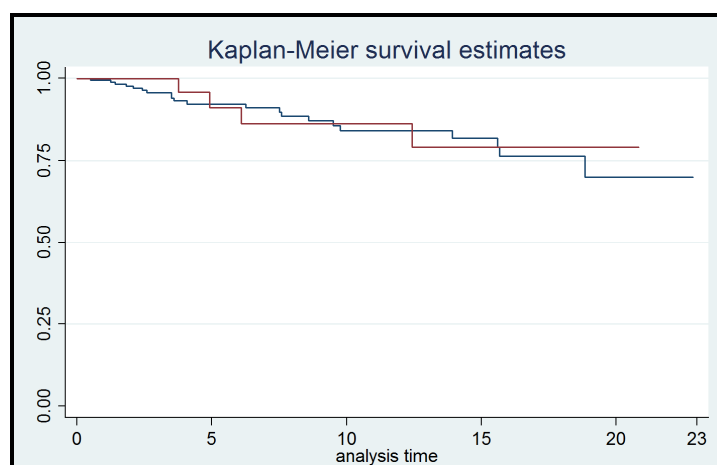


Gráfico 41. Curva de Supervivencia Global según microinvasión  
 Rojo: microinvasión; Azul: no microinvasión

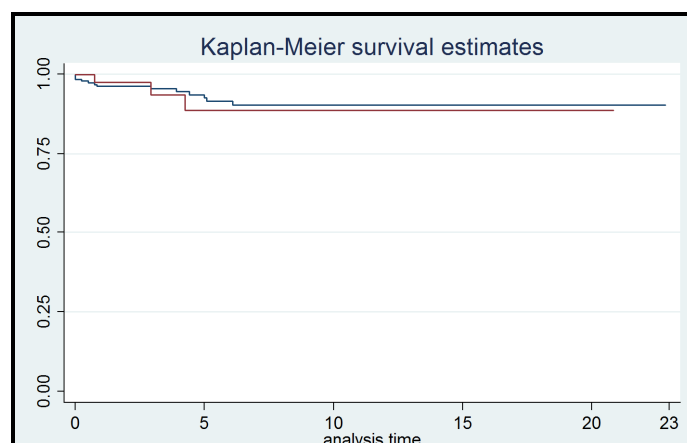


Gráfico 42. Curva de SLE según microinvasión

Rojo: microinvasión; Azul: no microinvasión

De 11 pacientes T4a, 4 (36,3%) están libres de enfermedad (uno de ellos tras recidiva tratada con yodo radiactivo), 4 (36,36%) fallecieron a causa de la evolución de la enfermedad relacionada con el cáncer tiroideo y 3 viven con enfermedad residual. Por tanto, estos pacientes presentan mayor probabilidad, durante el seguimiento a 5 y 10 años, de enfermedad metastásica relacionada ( $p < 0,0001$ ) con el cáncer tiroideo y de recidiva locorregional ( $p < 0,0001$ ) comparado con el resto del grupos no T4a: supervivencia libre de enfermedad ( $p < 0,001$ ) y supervivencia global menor ( $p < 0,005$ ).

De los 16 pacientes que durante el seguimiento presentaron recurrencia locorregional o enfermedad metastásica a distancia, encontramos 7 casos de tumores  $< 2$  cm. De entre estos casos, el único éxitus ocurrió en una paciente con un tumor papilar de variante folicular muy poco diferenciado y afectación macroscópica de partes blandas. De los tumores mayores de 2 cm. (9 casos), con tumores de entre 2,5 y 8 cm., fallecieron 5 pacientes.

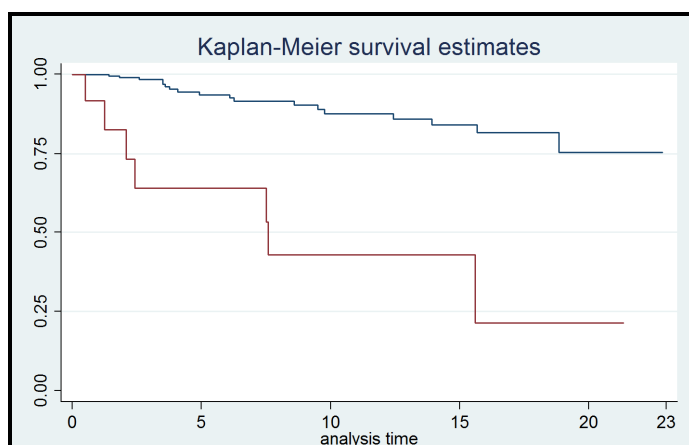


Gráfico 43. Curva de Supervivencia global según invasión de tejidos blandos (T4a)

Rojo: invasión de tejidos blandos Azul: no invasión de tejidos blandos

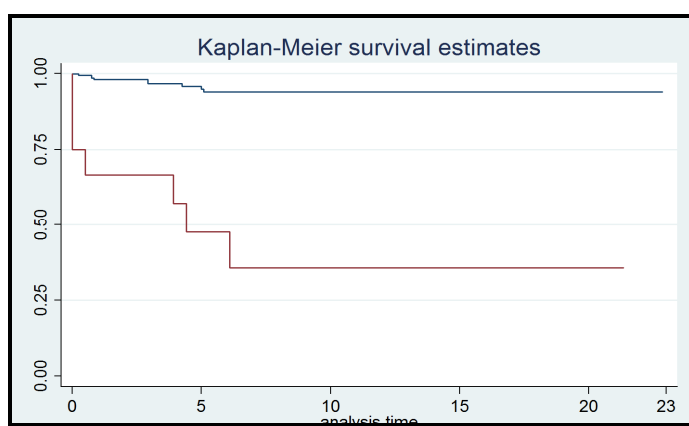


Gráfico 44. Curva de SLE según invasión de tejidos blandos (T4a)

Rojo: invasión de tejidos blandos Azul: no invasión de tejidos blandos



### 3.2.8 AFECTACIÓN GANGLIONAR (N)

En 45 pacientes se encontraron ganglios metastáticos (19,39%). El número de ganglios biopsiados en 113 pacientes con disección ganglionar de cuello, fueron 1075; estaban invadidos por tumor (N+) 307 (28,55%). Cuando se analizan los grupos con metástasis ganglionar (N+) con respecto a los que no la presentan (N-) no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a Supervivencia Global (p: 0,508), pero sí en cuanto a periodo libre de enfermedad (p: 0,003). (Gráficos 45 y 46).

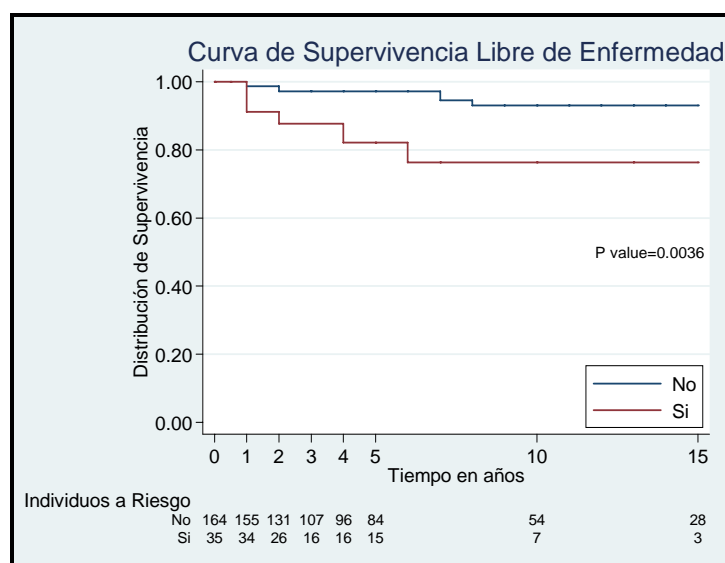


Gráfico 45. Curva de SLE según afectación ganglionar

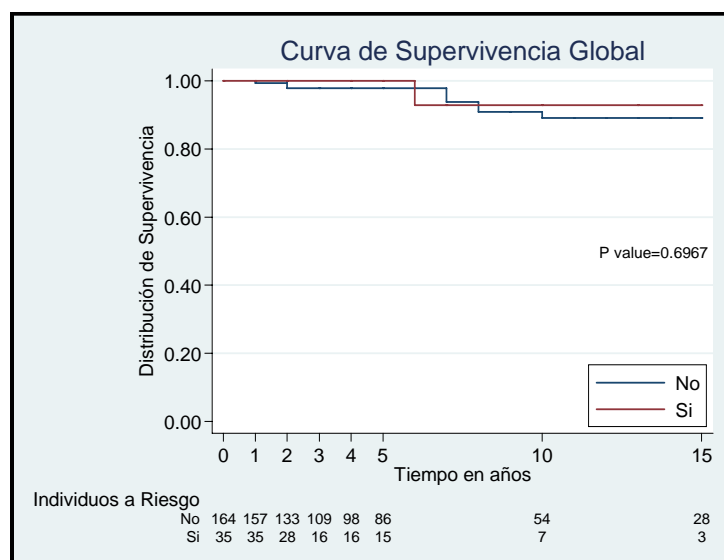


Gráfico 46. Curva de Supervivencia Global según afectación ganglionar

Sin embargo, cuando se distribuyen los grupos según la clasificación TNM, existe una relación estadísticamente significativa mucho mas penetrante entre el grupo 1b con respecto al resto de grupos ( $p:0,0001$ ), tanto para la SLE como para la SG ( $p:0,004$ ) que justificaría la significación estadística entre N+ y N- para la SLE. Por tanto, la afectación ganglionar tipo 1a, tratada mediante cirugía y/o  $^{131}\text{I}$  radiactivo, se comportaría en cuanto a Supervivencia Global e Intervalo Libre de Enfermedad como los grupos sin afectación locorregional. (Gráficos 47 y 48).

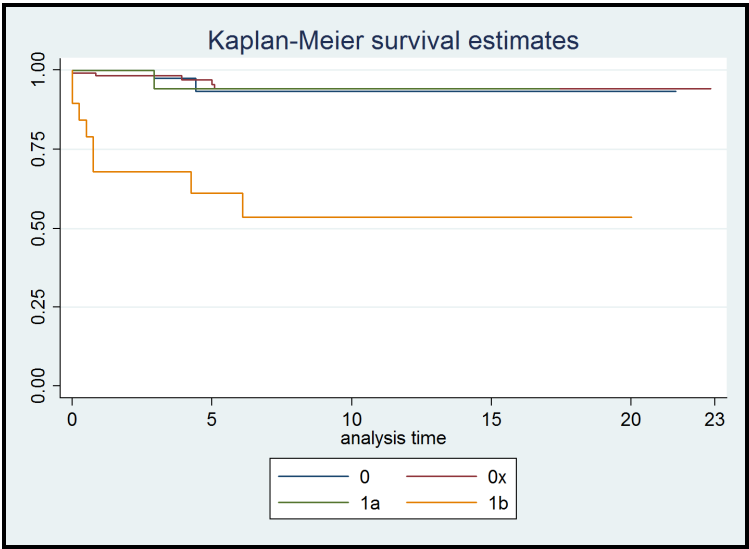


Gráfico 47. Curva de SLE según grado de afectación ganglionar  
Clasificación TNM: 0, 1a y 1b

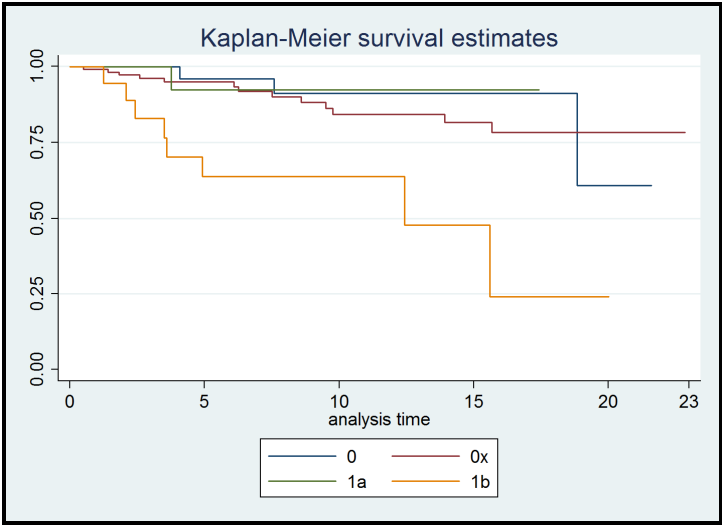


Gráfico 48. Curva de Supervivencia global según grado de  
afectación ganglionar. Clasificación TNM: 0, 1a y 1b

En las Tablas 46 y 47 se muestra, a modo de resumen, cada uno de los factores pronósticos estudiados y su significación estadística.

	N (%)	Supervivencia libre de enfermedad 10 años	p-valor*	Supervivencia Global 10 Años	p-valor*
<b>TIPO HISTOLÓGICO</b>					
Papilar	210 (90,5%)	90,1%	0,609	91,1%	0,260
Folicular	22 (9,5%)	87,1%		79,1%	
<b>SUBTIPO PAPILAR</b>					
CLASICO	148 (70,4%)	91,9%	0,103	83,5%	0,042
Patrón Folicul.	40 (19,0%)	91,4%		95,4%	
Var. "tall-cell"	7 (3,3%)	50%		66,6%	
Oncocítico	7 (3,3%)	0%		0%	
Var. Folicular	4 (1,9%)	75,0%		75%	
"Whartin-like"	2 (0,9%)	100%		100%	
Escleros. difus	2 (0,9%)	0%		0%	
<b>TUMOR</b>					
Intratiroideo	104 (44,8%)	96,4%	0,003	85,4%	0,027
Subcapsular	53(22,8%)	98,0%		97,8%	
Capsular	75(32,3%)	77,5%		75,3%	
<b>TUMOR</b>					
No	191(82,3%)	90,3%	0,887	84,0%	0,751
Microinvasor	41(17,6%)	88,6%		86,2%	
<b>INVASION VASCULAR</b>					
NO	211(90,9%)	93,5%	<0,001	88,5%	<0,001
SI	21(9,1%)	62,2%		56,5%	
<b>AFFECT, PARTES BLANDAS</b>					
NO	220 (94,8%)	94,0%	<0,001	87,6%	<0,001
SI	12 (5,2%)	35,7%		43,7%	
<b>TUMOR BL-UL</b>					
BILATERAL	37 (16,0%)	83,3%	0,287	77,8%	0,919
UNILATERAL	195 (84,0%)	92,3%		85,5%	
<b>TUMOR</b>					
BIFOCAL	32 (13,8%)	100*,0%	0,041	90,7%	0,393
MULTIFOCAL	43 (18,6%)	83,2%		74,9%	
UNIFOCAL	156 (67,6%)	90,9%		85,9%	

Tabla 46. Tabla resumen de significación estadística de los parámetros utilizados en el estudio  
Sombreados los valores con significación estadística (p<0,05)

	N (%)	Supervivencia libre de enfermedad 10 años	p-valor*	Supervivencia Global 10 Años	p-valor*
<b>EDAD</b>					
<45	101 (43,5%)	90,9%	0,938	87,7%	0,123
>=45	131 (56,5%)	89,2%		81,8%	
<b>SEXO</b>					
MUJER	199 (85,8%)	90,0%	0,790	83,7%	0,852
HOMBRE	33 (14,2%)	90,0%		89,2%	
<b>GANGLIOS METASTÁSICOS</b>					
NO	187 (80,6%)	93,9%	0,003	93,2%	0,508
SI	45 (19,4%)	76,3%		92,8%	
<b>ESTADIO N+</b>					
1a	26 (57,7%)	93,3%	<0,001	92,3%	0,004
1b	19 (42,3%)	53,5%		63,8%	
<b>TRATAMIENTO QUIRÚRGICO</b>					
T.TOTAL	201 (86,7%)	89,5%	0,279	95,2%	0,064
T, "Casi Total"	11 (4,7%)	100*%		77%	
Hemitiroidect.	20 (8,6%)	100*%		86,8%	
<b>TRATAMIENTO ADYUVANTE</b>					
NO	112(48,3%)	97,5%	0,081	85,4%	0,861
YODO 131	120 (51,7%)	88,3%		83,9%	
<b>TAMAÑO</b>					
<4cm (T1-T3)	209 (90,1%)	94,2%	<0,001	86,5%	0,005
>4cm (T3)	23 (9,9%)	63,8%		70,9%	

Tabla 47. Tabla resumen de significación estadística de los parámetros utilizados en el estudio  
Sombreados los valores con significación estadística ( $p < 0,05$ )

### 3.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA. GRUPOS DE ESTADIFICACION DE RIESGO

#### 3.3.1 MACIS

La clasificación, según la puntuación obtenida aplicando la fórmula para la asignación de grupo de riesgo MACIS, se distribuyó de la siguiente manera: grupo 1(<6): 191 pacientes (82,32%); grupo 2 (6-6,99): 28 pacientes (12,50%); grupo 3 (7-7,99): 8 pacientes (3,44%) y el grupo 4(>8) 5 pacientes (2,15%). Estos valores se corresponden con riesgo bajo (191= 82,32%), intermedio (28=12,50%) y alto (13= 5,60%)

Se encontraron diferencias significativas ( $p:0,0005$ ), con respecto a la Supervivencia Global, entre los grupos de riesgo alto, intermedio y bajo (con un Chi2 del 31,56%) y también al comparar los pacientes por grupos 1, 2, 3 y 4 ( $p:0,0007$ ) (Chi2 33,20%); concretamente al comparar los grupos 3 y 4 (alto riesgo) con el grupo 1 (bajo riesgo) con una  $p < 0,005$ . Sin embargo no resultó estadísticamente significativa la comparación del grupo el grupo 2 (riesgo intermedio) con respecto al grupo 1 ( $p: 0,069$ ) (Gráficos 49 y 50).

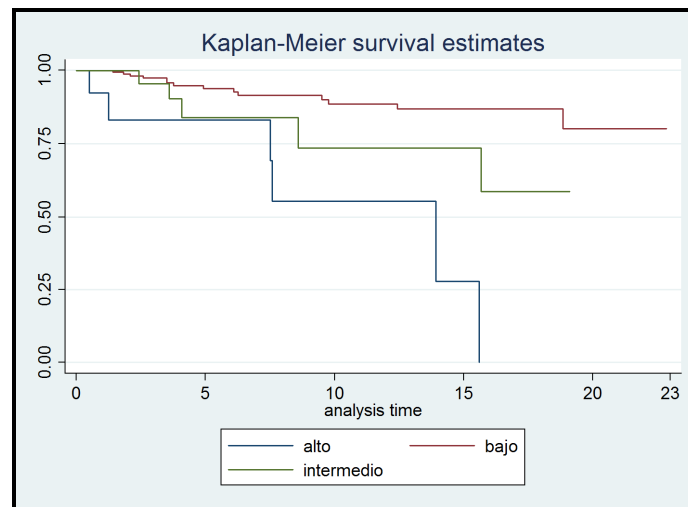


Gráfico 49. Supervivencia Global según Riesgo MACIS

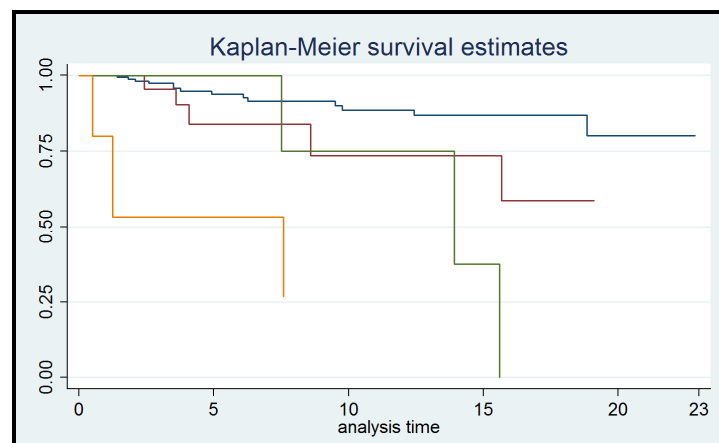


Gráfico 50. Supervivencia Global según grupos MACIS

Azul: <6; Rojo: 6-7; Verde: 7-8; Naranja: >8

Del mismo modo también fueron estadísticamente significativas las diferencias entre grupos MACIS para el Estadio libre de enfermedad tanto en la separación por grupos alto, intermedio y bajo ( $p: 0,0003$ ) con una Chi2 del 41,05% como para grupos 1 a 4. ( $p: 0,0006$ ). (Chi2 del 42,03%) (Gráficos 51 y 52).

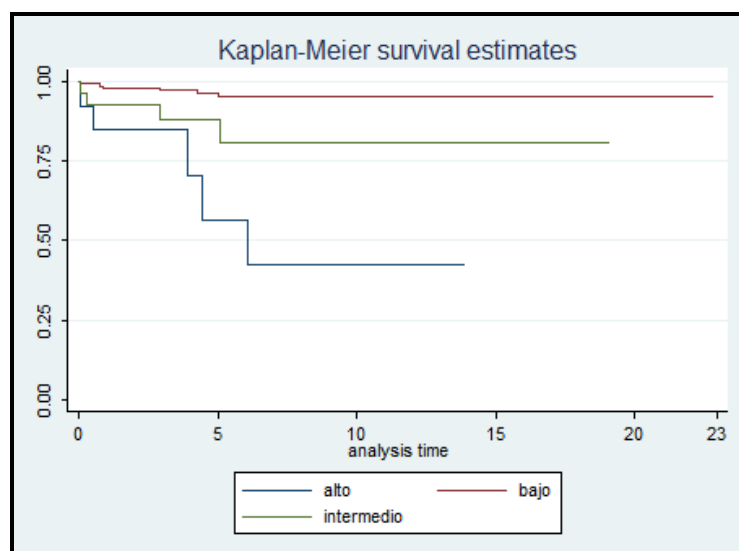


Gráfico 51. Supervivencia Libre de Enfermedad según Riesgo MACIS

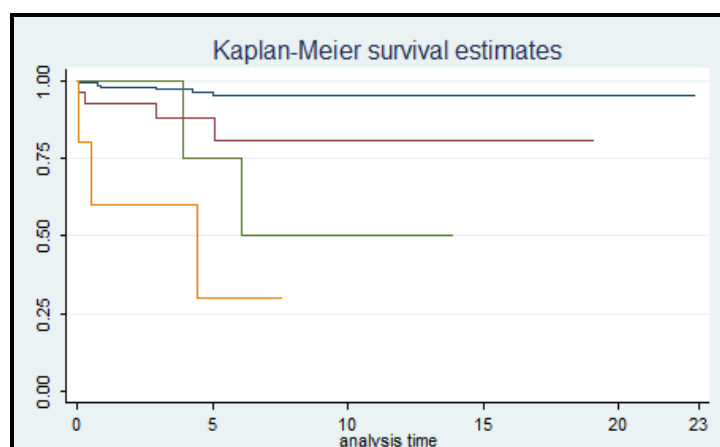


Gráfico 52. Supervivencia Libre de Enfermedad según grupos MACIS

Azul: <6; Rojo: 6-7; Verde: 7-8; Naranja: >8

Cuando hemos realizado el mismo estudio estadístico únicamente con los cáncer papilares (objetivo originario de su autor), los resultados no difieren con respecto al conjunto de los cánceres diferenciados de tiroides, presentando una significación estadística similar tanto para la Supervivencia Global como para el Intervalo Libre de Enfermedad.



Así la SG presenta una significación ( $p: 0,0028$ ) (Haz- Rat 32,37%) cuando la calculamos por tipo de riesgo y una  $p: 0,0049$  con Haz- Rat 32,92% cuando lo hacemos por grupos, debido fundamentalmente al riesgo alto y a los grupos 3 y 4 , como en el apartado anterior (Gráficos 53 y 54).

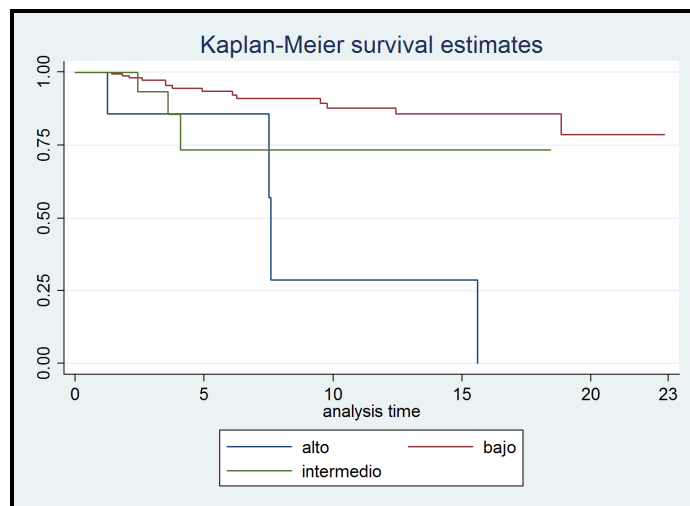


Gráfico 53. Supervivencia Global según Riesgo MACIS para tipo papilar

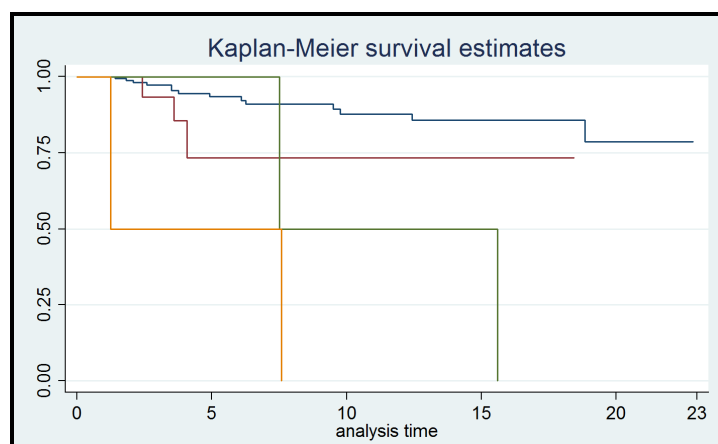


Gráfico 54. Supervivencia Global según grupos MACIS para tipo papilar

Azul: <6; Rojo: 6-7; Verde: 7-8; Naranja: >8

En el análisis para la SLE, las diferencias son estadísticamente significativas ( $p$ :

0,0002) (Haz Rat 45,70%) cuando utilizamos la clasificación por tipo de riesgo, como por la de grupos ( $p$ : 0,0005) (Haz Rat 45,90%). Dicha significación la marca, nuevamente, la diferencia existente entre el grupo alto y los grupos 3 y 4 (Gráficos 55 y 56).

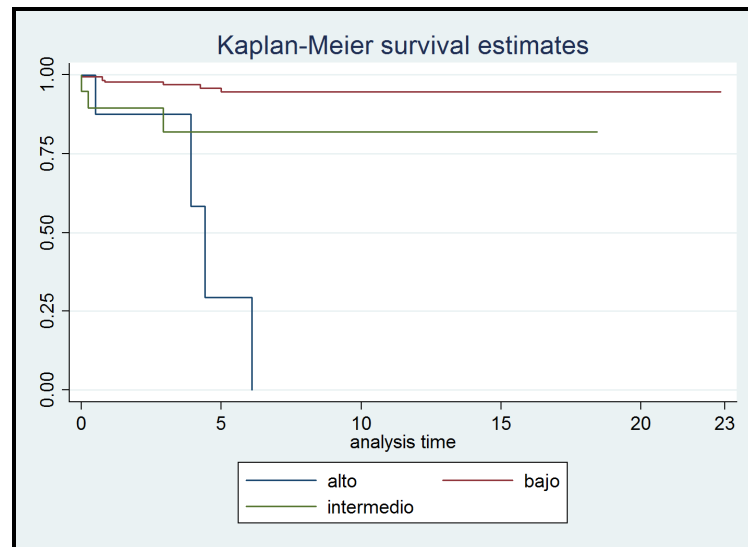


Gráfico 55. Supervivencia Libre de Enfermedad según grupos MACIS para tipo papilar

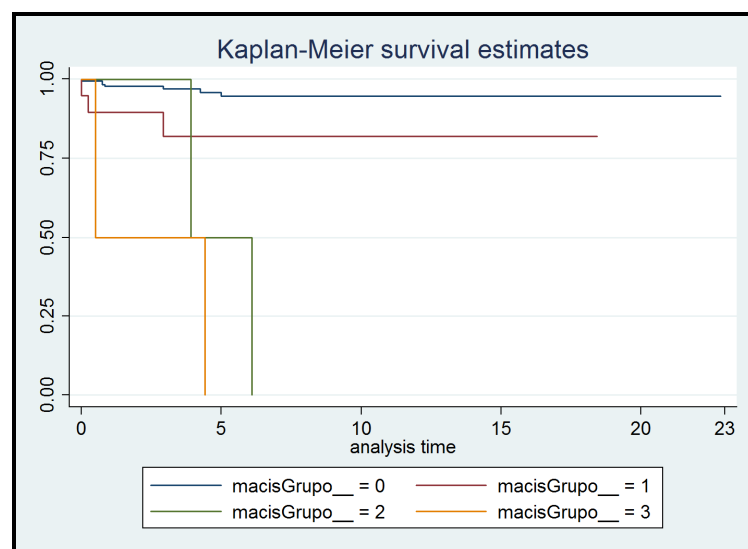


Gráfico 56. Supervivencia Libre de Enfermedad según grupos MACIS para tipo papilar  
Azul: <6; Rojo: 6-7; Verde: 7-8; Naranja: >8

### 3.3.2 AGES

En la clasificación de riesgo AGES, la distribución por grupos de riesgo quedó definida de la siguiente manera: grupo 1 ( $< 4$ ), 178 casos; grupo 2 (4 a 4,99), 30 casos; grupo 3 (5-5,99), 19 casos y grupo 4 ( $>6$ ), 5 casos. (178 bajo riesgo (76,73%) y 54 alto (23,27%)).

Entre dichos grupos se encontraron diferencias significativas ( $p=0,0396$ ) con respecto a la supervivencia global (con un Haz. Ratio de 42,37%), tanto al comparar los grupos de bajo y alto riesgo, como cuando se hizo por grupos según puntuación ( $p: 0,0002$ ) (Haz. Ratio de 37,3%); con la excepción del grupo 2 que no resultó estadísticamente significativo al compararlo con el grupo 1 ( $p: 0.369$ ) (Gráficos 57 y 58).

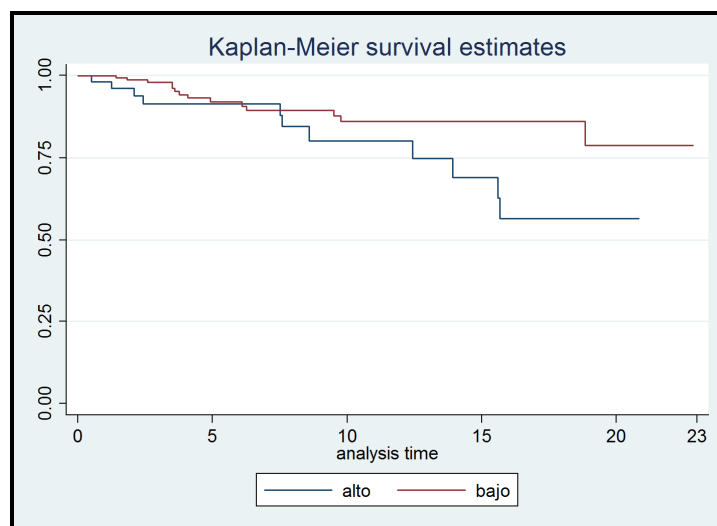


Gráfico 57. Supervivencia Global según Riesgo AGES

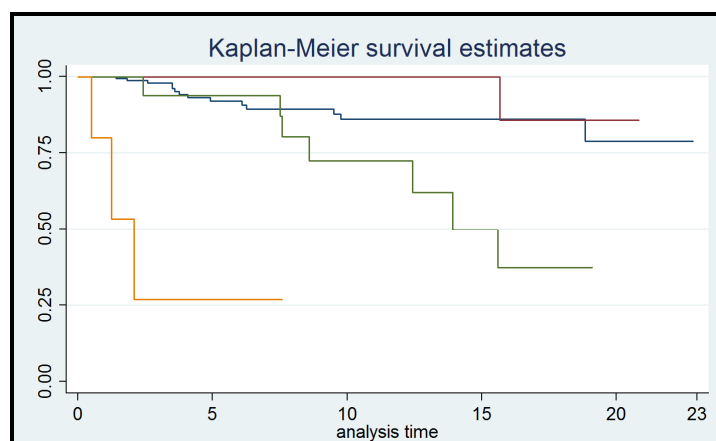


Gráfico 58. Supervivencia Global según grupos AGES

Azul: <4; Rojo: 4-5; Verde: 5-6; Naranja: >6

Por lo que respecta a la Supervivencia Libre de Enfermedad volvieron a ser estadísticamente significativas las diferencias, tanto para la clasificación por grupos ( $p=0,0001$ ) (Haz Ratio 54,89%), como la de riesgo ( $p=0,0057$ ) (Haz Rat 29,44%) (Gráficos 59 y 60).

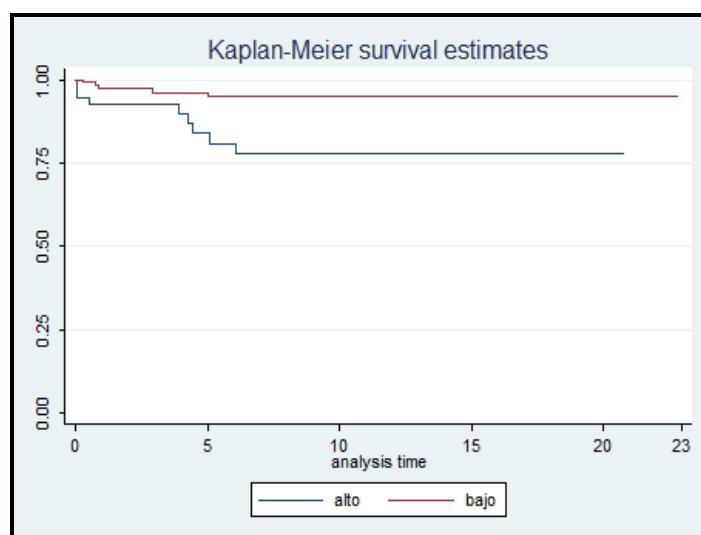


Gráfico 59. Supervivencia Libre de Enfermedad según Riesgo AGES

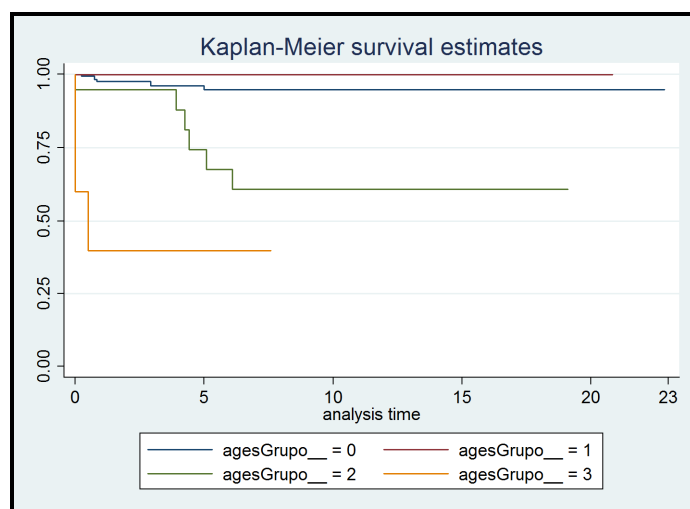


Gráfico 60. Supervivencia Libre de Enfermedad según grupos AGES

Azul: <6; Rojo: 6-7; Verde: 7-8; Naranja: >8

### 3.3.3 AMES

La distribución por grupos de riesgo según los criterios AMES quedó definida de la siguiente manera: 169 casos de bajo riesgo (72,8%) y 63 casos de alto riesgo (27,2%). Se encontraron diferencias significativas ( $p=0,0049$ ) (Haz Ratio 57,15%) tanto al analizar la Supervivencia Global como al estudiar Supervivencia Libre de Enfermedad ( $p=0,0001$ ) (Haz Rat 22,08%) (Gráficos 61 y 62).

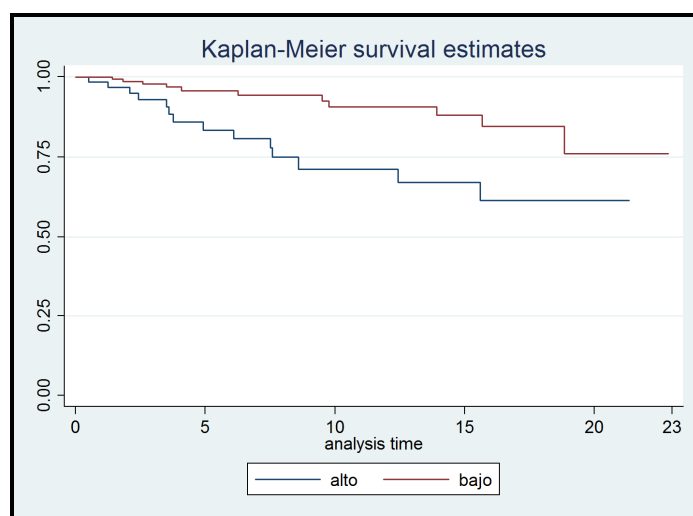


Gráfico 61. Supervivencia Global según Riesgo AMES

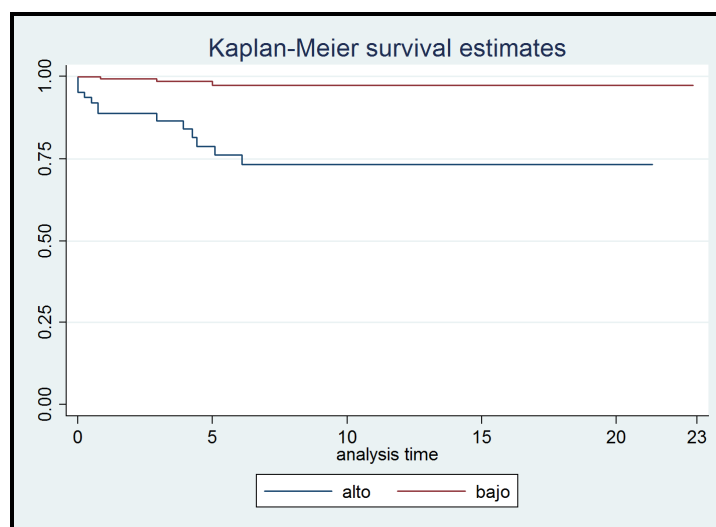


Gráfico 62. Supervivencia Libre de Enfermedad según Riesgo AMES

### 3.3.4 TMN

En la Estadificación TNM los resultados fueron los siguientes: 174 pacientes (75%) correspondían al Estadio I, 13 pacientes (5,60%) correspondían con Estadio II, 35 casos (15,08%) al Estadio III y 10 casos (4,3%) de Estadio IV. El análisis de supervivencia global solo resultó estadísticamente significativo cuando se comparaba el grupo IV con el I ( $p: 0,002$ ), no siéndolo para los estadios II y III, aunque la significación estadística global sí resultaba significativa ( $p:0,0323$ ) (Haz Rat 19,35%). Al analizar la Supervivencia libre de enfermedad ocurría algo similar, con una  $p < 0,001$  (Haz Rat 28,25%) gracias a la significación ente los grupos I y IV ( $p:0,00001$ ) (Gráficos 63 y 64).

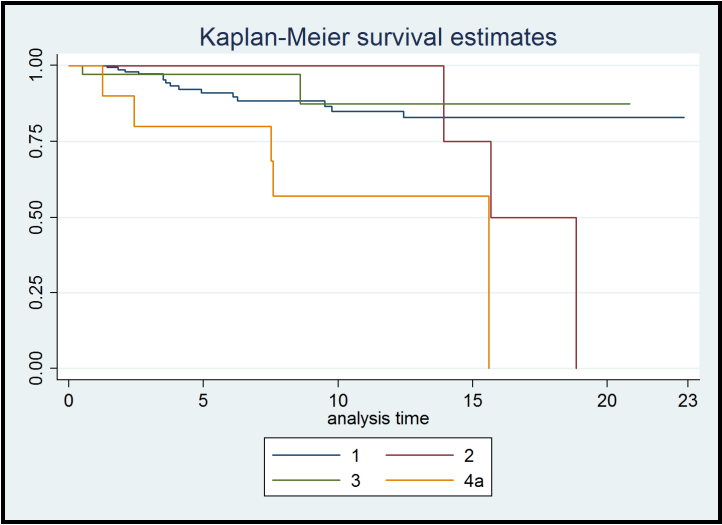


Gráfico 63. Supervivencia Global según Estadios TNM

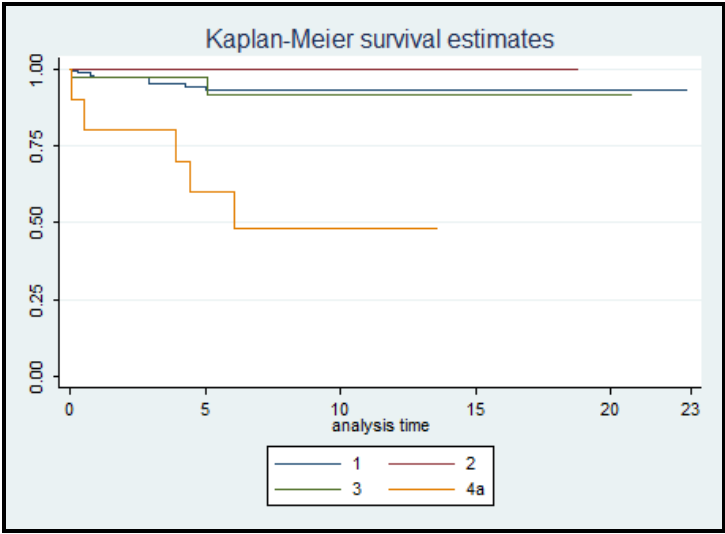


Gráfico 64. Supervivencia Libre de Enfermedad según Estadios TNM

### 3.3.5 ATA

La distribución por grupos para la estadificación del riesgo según los criterios ATA fue la siguiente: 139 pacientes (59,91%) presentaban riesgo ATA bajo, 81 pacientes (34,91%) riesgo intermedio y 12 pacientes (5,17%) riesgo alto.

En cuanto a la Supervivencia Global, la distribución por grupos presentó diferencias estadísticamente significativas ( $p: 0,0005$ ) con un Haz Ratio de 27,84% fundamentalmente por las diferencias entre el grupo de alto riesgo con los grupos de riesgo intermedio y bajo ( $p: 0,0001$ ), ya que cuando la comparación se establecía entre los grupos de bajo riesgo e intermedio entre sí, no se evidenciaba dicha condición ( $p: 0,230$ ) (Gráfico 65).

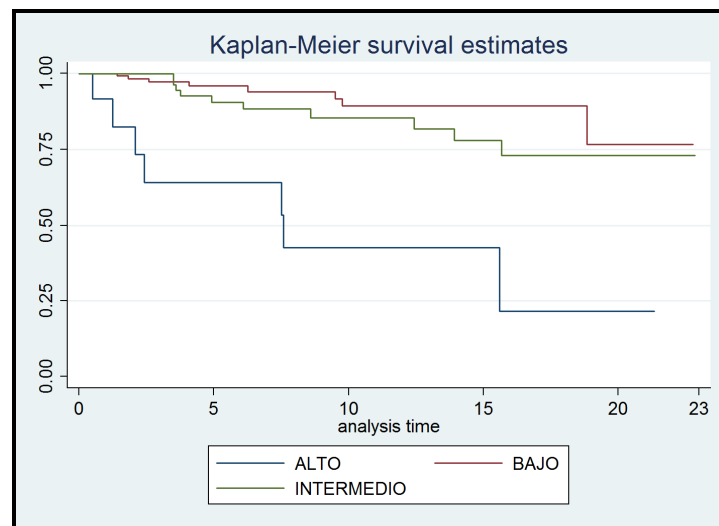


Gráfico 65. Supervivencia Global según Riesgo ATA



Análogo resultado aparecía al analizar la Supervivencia libre de Enfermedad, pues existía una significación estadística global cuando se comparaban los grupos ( $p < 0,0001$ ) con un Haz Ratio de 53,75%, pero como consecuencia de la diferencia significativa entre el grupo de alto riesgo con el resto, no existiendo tal ( $p: 0,100$ ) al comparar los grupo intermedio y bajo entre sí (Gráfico 66).

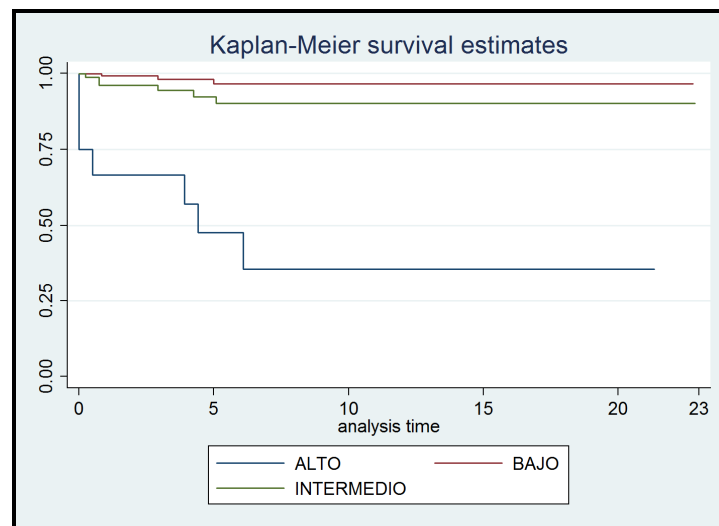


Gráfico 66. Supervivencia Libre de Enfermedad según riesgo ATA

En la Tabla 48 se muestran, a modo de resumen, cada uno de los Sistemas de Asignación de Riesgo analizados y su valor estadístico para a la Supervivencia Libre de Enfermedad y la Supervivencia Global.

	N (%)	Supervivencia libre de enfermedad 10 años	p-valor*	Supervivencia Global 10 Años	p-valor*
<b>AGES GRUPOS</b>					
0-3,99	178 (76,7%)	94,8%	<b>&lt;0,001</b>	86,0%	<b>&lt;0,001</b>
4-4,99	30 (12,9%)	100*%		100*%	
5-5,99	19(8,1%)	60,9%		72,3%	
>6	5(2,2%)	40%		26,6%	
<b>RIESGO AGES</b>					
BAJO	178(76,2%)	94,8%	<b>0,005</b>	86,0%	<b>0,039</b>
ALTO	54(23,2%)	77,6%		80,1%	
<b>MACIS GRUPOS</b>					
0-5,99	191 (82,3%)	95,0%	<b>&lt;0,001</b>	88,6%	<b>&lt;0,001</b>
6-6,99	28 (12,1%)	80,6%		73,4%	
7-7,99	8 (3,4%)	50,0%		75%	
8 o >	5 (2,2%)	0,0%		0,0%	
<b>RIESGO MACIS</b>					
BAJO	191(82,3%)	95,0%	<b>&lt;0,001</b>	88,6%	<b>&lt;0,001</b>
INTERMEDIO	28(12,0%)	80,6%		73,4%	
ALTO	13(5,6%)	42,3%		55,3%	
<b>MACIS GRUPOS PAP.</b>					
0-5,99	183 (87,4%)	94,7%	<b>&lt;0,001</b>	87,7%	<b>0,004</b>
6-6,99	19 (9,0%)	82,2%		73,3%	
7-7,99	6 (2,8%)	0%		50%	
8 o >	2 (0,9%)	0%		0%	
<b>RIESGO MACIS PAPIL.</b>					
BAJO	183(87,4%)	94,7%	<b>&lt;0,001</b>	87,7%	<b>0,002</b>
INTERMEDIO	19 (9,0%)	82,2%		73,3%	
ALTO	8 (3,8%)	29,1%		28,5%	
<b>RIESGO AMES</b>					
Bajo	169 (72,8%)	97,3%	<b>&lt;0,001</b>	90,6%	<b>0,005</b>
Alto	63 (27,2%)	73,3%		71,1%	
<b>ATA</b>					
BAJO	139 (59,9%)	96,6%	<b>&lt;0,001</b>	89,3%	<b>&lt;0,001</b>
INTERMEDIO	81(34,9%)	90,1%		85,3%	
ALTO	12 (5,2%)	35,7%		42,7%	
<b>TNM</b>					
I	174 (75%)	92,9%	<b>&lt;0,001</b>	84,9%	<b>0,032</b>
II	13(5,6%)	100*%		100*%	
III	35(15,0%)	91,43%		87,3%	
IVa	10(4,3%)	48,0%		57,1%	

Tabla 48. Comparativa de la significación estadística de los grupos de asignación de Riesgo analizados. Sombreados los valores estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ )

Hemos comparado los distintos sistemas de estadificación de nuestra serie usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox, calculando la proporción de varianza explicada (PVE) para cada una de las variables según el método de Royston y Sauerbrei. Este parámetro estadístico indica el porcentaje de la varianza del evento-tiempo dependiente (Supervivencia Global y Supervivencia Causa Específica) según la variable estudiada; siendo este caso la variable, cada uno de los grupos de riesgo. Por tanto, explica la mortalidad específica por el tumor según para cada sistema predictivo. Valores más altos reflejan un mayor poder predictivo y por tanto una mejor adecuación del sistema para la población. El sistema que mejor valor PVE ha presentado ha sido el AGES, tanto en la clasificación por grupos (37,3) como en la de riesgo (42,3). Los peores resultados lo han obtenido el sistema TNM, con una PVE de 19,2, y el AMES con 22,0. El resto de sistemas ha obtenido una puntuación intermedia, con valores entre 27,8 a 33,2. Destacamos la similitud del valor de la PVE cuando hemos analizado el sistema MACIS en el conjunto de la muestra (cáncer diferenciado de tiroides), con una PVE de 33,2, con respecto al PVE medido únicamente en los tumores papilares (32,9), dado que el sistema MACIS originariamente se elaboró para los cánceres de estirpe papilar. Durante la discusión intentaremos analizar estos resultados así como las diferencias con respecto a otras series (Tablas 49 y 50).

	N (%)	Supervivencia Global 5 Años	Supervivencia Global 10 Años	Supervivencia Global 15 Años	PVE (%)
<b>AGES GRUPOS</b>					
0-3,99	178 (76,7%)	92,0%	86,0%	86,0%	37,3
4-4,99	30 (12,9%)	100*%	100*%	100*%	
5-5,99	19(8,1%)	93,7%	72,3%	49,5%	
>6	5(2,2%)	26,6%	0,0%	0,0%	
<b>RIESGO AGES</b>					
BAJO	178(76,2%)	92,0%	86,0%	86,0%	42,3
ALTO	54(23,2%)	91,3%	80,1%	69,0%	
0-5,99	191 (82,3%)	93,8%	88,6%	86,8%	33,2
6-6,99	28 (12,1%)	83,9%	73,4%	73,4%	
7-7,99	8 (3,4%)	100%	75%	37,5%	
8 o >	5 (2,2%)	53,3%	0,0%	0,0%	
<b>RIESGO MACIS</b>					
BAJO	191(82,3%)	93,8%	88,6%	86,8%	31,5
INTERMEDIO	28(12,0%)	83,9%	73,4%	73,4%	
ALTO	13(5,6%)	83,0%	55,3%	27,6%	
<b>MACIS GRUPOS (PAPILAR)</b>					
0-5,99	183 (87,4%)	93,4%	87,7%	85,8%	32,9
6-6,99	19 (9,0%)	73,3%	73,3%	73,3%	
7-7,99	6 (2,8%)	100%	50%	50%	
8 o >	2 (0,9%)	50%	0%	0%	
<b>RIESGO MACIS (PAPILAR)</b>					
BAJO	183(87,4%)	93,4%	87,7%	85,8%	32,3
INTERMEDIO	19 (9,0%)	73,3%	73,3%	73,3%	
ALTO	8 (3,8%)	85,7%	28,5%	28,5%	
<b>RIESGO AMES</b>					
Bajo	169 (72,8%)	95,7%	90,6%	88,0%	22,0
Alto	63 (27,2%)	83,3%	71,1%	66,9%	
<b>ATA</b>					
BAJO	139 (59,9%)	95,9%	89,3%	89,3%	27,8
INTERMEDIO	81(34,9%)	90,5%	85,3%	77,9%	
ALTO	12 (5,2%)	64,1%	42,7%	42,7%	
<b>TNM</b>					
I	174 (75%)	91,0%	84,9%	84,9%	19,3
II	13(5,6%)	100*%	100*%	75%	
III	35(15,0%)	97,0%	87,3%	87,3%	
IVa	10(4,3%)	80,0%	57,1%	57,1%	

Tabla 49. Supervivencia Global de cada uno de los Grupos de asignación de riesgo estudiados y su relevancia mediante el valor de la Proporción de Varianza Explicada (PVE).

	N (%)	Fallecidos Causa específica N	Supervivencia Causa específica 15 Años	PVE (%)
<b>AGES GRUPOS</b>	232	6		
0-3,99	178 (76,7%)	0	100%	88,1
4-4,99	30 (12,9%)	0	100%	
5-5,99	19(8,1%)	3	77,8%	
>6	5(2,2%)	3	26,6%	
<b>RIESGO AGES</b>	232	6		
BAJO	178(76,2%)	0	100%	99,7
ALTO	54(23,2%)	6	83,2%	
<b>MACIS GRUPOS</b>	232	6		
0-5,99	191 (82,3%)	1	99,3%	75,4
6-6,99	28 (12,1%)	2	83,5%	
7-7,99	8 (3,4%)	0	100*%	
8 o >	5 (2,2%)	3	53,3%	
<b>RIESGO MACIS</b>	232	6		
BAJO	191(82,3%)	3	99,3%	65,2
INTERMEDIO	28(12,0%)	2	83,5%	
ALTO	13(5,6%)	1	66,4%	
<b>MACIS GRUPOS PAPILAR</b>	210	4		
0-5,99	183 (87,4%)	1	99,3%	69,7
6-6,99	19 (9,0%)	1	93,4%	
7-7,99	6 (2,8%)	0	100%*	
8 o >	2 (0,9%)	2	50%	
<b>RIESGO MACIS PAPILAR</b>	210	4		
BAJO	183(87,4%)	1	99,3%	64,1
INTERMEDIO	19 (9,0%)	1	93,4%	
ALTO	8 (3,8%)	2	42,8%	
<b>RIESGO AMES</b>	232	6		
Bajo	169 (72,8%)	0	100%	99,6
Alto	63 (27,2%)	6	84,9%	
<b>ATA</b>	232	6		
BAJO	139 (59,9%)	0	100%	84,3
INTERMEDIO	81(34,9%)	1	96,5%	
ALTO	12 (5,2%)	5	51,3%	
<b>TNM</b>	232	6		
I	174 (75%)	1	99,2%	61,1
II	13(5,6%)	0	100*%	
III	35(15,0%)	2	87,3%	
IVa	10(4,3%)	3	66,6%	

Tabla 50. Supervivencia Causa Específica de cada uno de los Grupos de asignación de riesgo estudiados y su relevancia mediante el valor de la Proporción de Varianza Explicada (PVE). Subrayado el grupo Macis en que solo analizaron los papilares

## **DISCUSIÓN**



## 1. INTRODUCCIÓN

Gracias a la publicación de grandes series de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, entre las que destacan, por el número de casos incluidos, la de la National Cancer Data Base (NCDB), un proyecto conjunto del American College of Surgeons y la American Cancer Society (Hundahl SA., 1998 y 2000), y la de la Clínica Mayo (CM) de Rochester (Hay ID., 2000 y 2007), ha sido posible comprender el comportamiento biológico de esta neoplasia, identificando los factores pronósticos y, de esa manera, catalogar los diferentes grupos de riesgo y el impacto de la magnitud de la cirugía y de los tratamientos adyuvantes postoperatorios en cada grupo. La serie de la NCDB publicó en 1998 un primer artículo con el estudio de 53.856 casos de cáncer de tiroides seguidos entre 1985 y 1995, y en una segunda publicación evaluó 5.583 pacientes tratados en 1996. La serie de la Clínica Mayo, destaca por el seguimiento prolongado, que abarca un periodo de hasta 6 décadas.

A nivel nacional no existen muchas series publicadas, por lo que es interesante comprobar si las características demográficas, clínicas y evolutivas de nuestra serie personal de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, se corresponden con estas series nacionales (Tabla 51). Por lo que respecta a la edad media es similar a la de la mayoría de las series analizadas aunque la distribución por sexos de nuestra serie es ligeramente más baja en la proporción de pacientes varones (14,2%), frente a unos valores del 18-20% de las series revisadas.



	N	M:H	Edad	Seguimiento (años)	Mortalidad (%)
Guadarrama J. ;2015	232	6,03	49	23	2,58
HGUGM. ;2014	729	4,03	45,2	42	3,2
Donnay S. ;2013	139	1,11	49	11	1,3
Herránz J. ;2011	91	3,79	48,3	5	0
Sastre J. ;2011	308	3,59	45,4	33	4,9
Reverter JL. ;2010	480	4,16	42,5	33	1,8
Rego A. ;2009	322	3,6	46,6	23	--
Familiar. ; 2009	63	4,2	41	5	3,2
Blanco C. ; 2005	141	3,55	44,5	16	7,9
Ortiz S. ; 2000	200	4	41,5	25	9,5
Alcazar V. ;2000	101	2,88	43	9	3,9

Tabla 51. Series de Cáncer Diferenciado de tiroides realizados en España

Analizados diferentes estudios internacionales, tanto sobre supervivencia libre de enfermedad, como de supervivencia global en tumores menores de 2cm (Tabla 52), nuestros resultados son superponibles a los encontrados en estas series publicadas (mención aparte de una casuística sensiblemente menor que las series más conocidas) (Tabla 53).

	N	Tamaño (cm)	Supervivencia libre de enfermedad	Recurrencia/persistencia de enfermedad	Mortalidad	Seguimiento (años)
<b>Pellegrini 2004</b>	299	<1.5	85.6%	14.4%	0	3.76
<b>Bilimoria 2007</b>	15.547	1-1,9	92.7%	7.1%	1.6%	10
<b>Hay 2008</b>	900	<1,0	94%	6%	0.3%	17.2
<b>Lombardi 2010</b>	287	<1,0	96.9%	3.1%	0	3
<b>Ito 2010</b>	2.638	<2,0	97%	3%	0	10
<b>Momesso 2012</b>	141	<2,0	84,1%	15,9%	1,1%	14,1
<b>Guadarrama 2015</b>	137	<2,0	97%	5,1%	0,2%	7,8

Tabla 52. Series de Cáncer Diferenciado de tiroides menores de 2cm.

AUTOR	Nº	SEGUIMIENTO (AÑOS)	SUPERVIVENCIA
<i>Tubiana M, 1985</i>	546	8-40	<i>Sin datos</i>
<i>Simpson WJ, 1988</i>	1074	6.5 (4-24)	20 años: CPT: 95%, CFT: 81%
<i>Akslen LA, 1991</i>	2479	2 (2-16)	5 años: 74.9% H, 81.9% M
<i>Samaan NA, 1992</i>	1599	11 (2-43)	<i>Sin datos</i>
<i>Shah JP, 1992</i>	931	<i>Sin datos</i>	10 años: 87%
<i>Hay ID, 1993</i>	1779 (CPT)	12.7	10 años: 96%, 20 años : 95%
<i>Mazzaferri EL, 1994</i>	1355	15.7 (0.5-47)	10 años: 94.7%, 20 años: 89.9%
<i>Hundahl SA, 1998</i>	49450	10	10 años: 85-93%
<i>Tzavara I., 1999</i>	832	5.5 (1-38 )	10 años: 96%
<i>Jukkola A., 2004</i>	499	8,7(0,6-32)	10 años:91%
<i>Lang BH., 2007</i>	589	14 (6-40)	10 años: 94%
<b>Guadarrama J., 2015</b>	233	7,8(1-23)	10 años: 93%

Tabla 53. Supervivencia global de series internacionales de Cáncer diferenciado de tiroides

La forma de presentación en nuestro estudio, no difirió de las series comparadas (Tabla 14) nacionales (Reverter JL., 2010), como internacionales (Pacini F., 2004), excepto en el caso de la adenopatía como forma de presentación, que fue más frecuente en la serie de la NCDB (Hundhal SA., 2000) con un 10% frente a 2,58% de nuestra serie. En el 35,78% de nuestros pacientes, la forma de presentación del CDT fue considerada como incidental (considerando hallazgo incidental a la detección de un nódulo mediante pruebas diagnósticas solicitadas por motivo diferente a patología tiroidea), siendo el porcentaje algo menor que otras series (Donnay S., 2013). Otros estudios demuestran que la presentación incidental del CDT se ha duplicado a partir de 1990, representando el 20% de los pacientes diagnosticados durante el período 1990-2004. (Eilsei R., 2010) siendo más acordes con nuestros resultados. Estos datos apoyan la idea de que la mayor utilización de mejores métodos diagnósticos de imagen contribuiría al incremento de la prevalencia de CDT observado en las últimas décadas. La inclusión de la presentación incidental es un dato a tener en cuenta como causa del aumento en la incidencia del cáncer papilar, aunque sólo es reseñado en algunas publicaciones (Donnay S., 2012).

La elevada proporción de nuestros pacientes con microcarcinoma (48,2%), es similar a la reseñada en alguna publicación nacional (Familiar C., 2009) y claramente superior a las descritas en el resto de series de nuestro país (Blanco C. 2005) (Sastre J., 2011), con tasas en torno al 15-20%. Estas diferencias podrían

deberse a los distintos períodos de observación referidos en algunos de los anteriores estudios. En nuestra serie, el porcentaje de microcarcinomas fue incrementándose exponencialmente, desde un 15,1% en el periodo 1991-2000, a un 26,7% entre 2001-2009, hasta alcanzar el 65,66% entre el 2010-2014; elevación muy superior a las reseñadas en otros trabajos, como la serie de Paja M. et al., en que la tasa de microcarcinomas se incrementó desde un 12% durante el período 1996-2000 hasta un 29% durante 2001-2005. En el trabajo de Elisei et al. (Elisei R., 2010), una de las series europeas con mayor número de pacientes con CDT tratados en un único centro hospitalario y con protocolos terapéuticos y de seguimiento estandarizados, la proporción de pacientes con microcarcinomas se incrementó desde un 7,9% durante el período 1969-1989 hasta un 28,7% durante 1990-2004. Este incremento se explicaría por la mayor utilización de métodos de imagen más sensibles, en el diagnóstico de las enfermedades del tiroides y de otras enfermedades no tiroideas, experimentado en las últimas décadas. Este hecho condicionaría la detección de tumores de menor tamaño, permitiendo el diagnóstico del CT en fases precoces que, por otra parte, nunca habrían llegado a manifestarse clínicamente (Elisei R., 2010).

Los resultados de nuestro estudio muestran un claro predominio de la variante histológica papilar, con un porcentaje del 90%, coincidiendo con las series comparadas tanto a nivel nacional (Tabla 51) como internacional. (Hundahl SA., 2000; Hay ID., 2002;)

El carcinoma folicular (CF) representó el 10% (6,8% folicular y 3,2% carcinoma de células de Hürthle) de nuestros casos con CDT, proporción similar a las descritas en la series internacionales (Jukkola A., 2004) y nacionales como la del Hospital Príncipe de Asturias (11%), la del Hospital de Basurto (12,5%) y algo mayor que las descritas en las series de CDT de los hospitales de Móstoles o de Toledo (6,5%).

Varios estudios, como el de Rego-Iraeta et al., demuestran una progresiva reducción, en las últimas décadas, de la prevalencia de la variante CF a favor del CP. Entre otros factores implicados de esta tendencia, se han invocado la mejora del estado nutricional con yodo, asociado a un incremento de las mutaciones *BRAF*, más frecuentes en el CP (Guan H., 2009), una mejor definición histológica de la variante folicular del CP (Albores-Saavedra J., 2007) por la gracias a la evolución de los métodos diagnósticos como la citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF) y a la ecografía de alta resolución, que conlleva un aumento en la detección de tumores de menor tamaño (que suelen corresponder al tipo papilar).

Sin embargo, un análisis de Vigilancia Epidemiológica del Instituto Nacional del Cáncer y Resultados (SEER) (Ito Y., 2004) encontró también un aumento en las tasas de cáncer de tiroides diferenciado de todos los tamaños, incluyendo tumores de más de 4 cm.

En cuanto a las técnicas diagnósticas, al igual que en el resto de los estudios, la ecografía ha tomado un papel preponderante para el diagnóstico del CDT además de otras patologías tiroideas, gracias a los avances tecnológicos y protocolización de la misma; del mismo modo que la PAAF ha ido clasificando con mayor exactitud las muestras (Bethesda, 2010). En nuestro estudio, el 96,12% de los pacientes aportaban estudio ecográfico, siendo en un 46,18% la imagen de nódulo único. En relación con la PAAF, se realizaron en un 90% de los casos, siendo esta proporción de estudios realizados, mayor que en otras series (Hundal SA., 1998).

Ante cualquier nódulo tiroideo solitario > de 1cm. deberá realizarse citología, a menos que dicho nódulo responda como hiperfuncionante ante supresión de TSH baja. Los micronódulos (<1 cm), conllevan un riesgo muy bajo de morbilidad, incluso siendo maligno, y se debe realizar la PAAF sólo en caso de hallazgo sospechoso en la ecografía (nódulo hipoecoico sólido con microcalcificaciones) o por la historia personal. En situaciones clínicas de bocio multinodular, la realización de la PAAF debería realizarse en los nódulos dominantes, guiados por ECO.

Aunque la PAAF sería el método estándar para el diagnóstico diferencial, presenta limitaciones: muestras inadecuadas y proliferación folicular (Cap J., 1999). En nuestra serie, el porcentaje de casos informados como proliferación folicular llegó casi al 30% y el de no diagnóstico al 3%. En todos los casos, la sensibilidad del método depende en gran medida de la experiencia del patólogo,

la metodología de recogida de muestras y la tinción del frotis.

En los casos de proliferación folicular, salvo que se trate de un nódulo hiperfuncionante, mediante la medición de TSH con gammagrafía tiroidea confirmatoria (nódulo caliente), y siempre teniendo en cuenta el porcentaje nada despreciable de tumores que se comportan como hiperfuncionantes, no existe ninguna prueba que pueda distinguir la naturaleza benigna o maligna del nódulo ni el tipo histológico exacto, mejor que la PAAF. En nuestra serie, 49 casos de proliferación folicular correspondían a cánceres papilares, 8 foliculares y 3 Hürthle. Por tanto, el diagnóstico correcto sólo puede obtenerse en la histología (Pacini F., 2006).

La realización de la gammagrafía de tiroides, como método diagnóstico, ha ido disminuyendo a lo largo de las décadas, posiblemente por la mayor capacidad que tiene la ecografía para sugerir malignidad respecto a la gammagrafía, relegando esta técnica, únicamente, a aquellos pacientes que presentan una TSH sérica indetectable o un bocio multinodular, para descartar la presencia de un nódulo autónomo funcionante (Cooper DS., 2009). En nuestro estudio se realizaron 140 gammagrafías (60,34%), de las cuales, un 78,57% eran nódulos fríos. Según la literatura, un 16% de los nódulos fríos son malignos, mientras que sólo un 9% de los nódulos isocaptantes, y menos de un 4% de los nódulos hipercaptantes, corresponderían a un cáncer de tiroides. (David E., 1995). Destaca, en este punto, la presencia nódulos con hiperfunción

en 19 casos (13,57%), porcentaje bastante mayor que lo publicado. Hay que tener en cuenta, que aunque el carcinoma tiroideo habitualmente no capta el trazador, una captación normal o aumentada no excluye este diagnóstico; y por otra parte, que los nódulos tiroideos solitarios se comportan generalmente como hipocaptantes y, sin embargo, la mayoría de ellos son benignos. Por ello, la gammagrafía tiroidea no puede diferenciar definitivamente entre benignidad y malignidad, pero si complementar otras pruebas diagnósticas. Actualmente, la gammagrafía puede jugar algún papel en el estudio de las tiroiditis, en los nódulos hiperfuncionantes y en nódulos de localización superior de la línea media, que requieren diagnóstico diferencial entre nódulo tiroideo, quiste tirogloso o adenopatía metastásica.

Tras cruzar los datos ecográficos con los gammagráficos, en función de uni- multinodularidad, destaca la mayor discriminación de la ecografía, pues un 93,75% de los nódulos únicos se correspondían con nódulos únicos en la gammagrafía y sin embargo solo el 80% de los nódulos únicos de las gammagrafías lo eran ecográficamente.

Como en otras series publicadas, se ha producido una disminución en la frecuencia de realización de gammagrafías en nuestro estudio, desde los primeros años evaluados a los últimos. (86 % hasta el año 2010 y un 42% en los años posteriores).

Teniendo en cuenta el reducido tamaño del tumor y aplicando el criterio de la edad como "sesgo corrector", junto con el bajo porcentaje de afectación



extratiroidea macroscópica, la mayoría de los pacientes de nuestra serie se encontraban en estadios precoces de la enfermedad según la clasificación TNM: 174 casos (75%) estadio I, 13 casos (5,6%) estadio II; 35 casos (15%) de estadio III y 10 casos (4,3%) de estadio IVa. Aunque las proporciones se asemejan a las descritas en las series revisadas (Lang B., 2007) (Hay ID., 1990), a diferencia de la mayoría, la nuestra, presenta un porcentaje de Estadio II sensiblemente menor (5,6%) y paradójicamente más bajo que los casos de Estadio III. Hemos revisado otras series (Wong RM., 2013) (Andia Melero VM., 2014) que también presentan esta peculiaridad, con valores similares a los nuestros. Esto puede explicarse por la minuciosidad del patólogo para llegar a informar cualquier mínima microinvasión peritiroidea, lo que cambia automáticamente el Estadio del I al III, incrementándose así el número de casos de éste último grupo.

El 63,3% (147 casos) de nuestros pacientes recibieron tratamiento con <sup>131</sup>I tras la cirugía, siendo en un 51,7% (120) con dosis ablativas, porcentaje similar a los descritos en las series americanas, como la de la Clínica Mayo (Hay ID., 2000), donde se empezó a utilizar desde 1970 hasta hoy en día, y en la que no se ha demostrado, sin embargo, una mejoría de la supervivencia causa específica ni de recurrencia tumoral en el CDT, comparado con los pacientes tratados anteriores a la incorporación del <sup>131</sup>I a la terapia del CDT. Esto les condujo a dudar de la necesidad de este tratamiento en pacientes de bajo riesgo (con un índice en la escala MACIS < de 6), recomendando su uso postoperatorio de forma selectiva.

Por el contrario, las series españolas describen una aplicación del  $^{131}\text{I}$  de hasta del 85% (Reverter JL., 2010). Revisado el uso del  $^{131}\text{I}$  en nuestra serie según la evolución en el tiempo, observamos que: entre 1991-2000 se administró  $^{131}\text{I}$  a 40 casos de un total de 60 pacientes (66,6%), 22 de ellos con fines ablativos y 18 diagnósticos; entre los años 2001-2009, se trataron 58 casos de 74 pacientes (78.3%), 53 terapéuticos y 5 diagnósticos; y en el periodo comprendido entre 2010 y 2014, se usó en 49 casos de un total de 98 (50%), 45 con fines ablativos y 4 terapéuticos. Parece evidente, que siguiendo las directrices internacionales (Cooper DS., 2009), se ha seleccionado el uso de  $^{131}\text{I}$  en nuestro Centro Hospitalario para las siguientes recomendaciones: 1) Todos los pacientes con metástasis a distancia conocidas, 2) Extensión extratiroidea macroscópica del tumor, independientemente del tamaño del mismo y 3) tumor primario > 4 cm, incluso en ausencia de otras características de alto riesgo. También se sugiere la ablación con  $^{131}\text{I}$  para pacientes seleccionados con un tumor de 1 a 4 cm., que hayan presentado metástasis en los ganglios linfáticos resecados u otras características de alto riesgo (por ejemplo, la invasión vascular, subtipos histológicos más agresivos, como la de células altas, células columnares o histología poco diferenciada). En el resto de casos la terapia con  $^{131}\text{I}$  debe individualizarse a cada caso.

## 2. TÉCNICA QUIRÚRGICA

La cirugía para el cáncer de tiroides debe ser realizada por cirujanos experimentados integrados, en equipos multidisciplinarios, formados específicamente en la cirugía del cáncer de tiroides y que operen un gran número de pacientes con cáncer de tiroides cada año, incluyendo tanto la cirugía primaria, como los casos de reoperación. En nuestra serie, todos los pacientes fueron operados por el mismo equipo quirúrgico, con criterios homogéneos.

Siguiendo las recomendaciones publicadas en la literatura, la tiroidectomía total sería la técnica de elección, siempre que el tumor primario sea mayor de 1cm. de diámetro (Tuttle RM. ,2008), o si se evidencia extensión extratiroidea o ganglionar, cuando se trata de un tumor multifocal conocido preoperatoriamente, y, sobre todo, ante un gran número de microcarcinomas (mayor de cinco focos, sobre todo si los focos están en el rango de 8 a 9 mm de tamaño) pues existe más posibilidad de recurrencia (Xiaolong L., 2013). Sin embargo, en los casos de un tumor unifocal, menor de 1,0 cm de diámetro (microcarcinoma), y confinado a un lóbulo de la glándula, podría estar indicada la lobectomía unilateral con istmectomía.

Debido a que nuestra opción más frecuente fue la tiroidectomía total en el tratamiento de las lesiones benignas tiroideas, por enfermedad multinodular (31%), la mayoría de las neoplasias a menudo "incidentales", ha recibido este tipo de tratamiento, independientemente del diagnóstico histológico definitivo. En los casos en los que el tratamiento inicial fue una hemitiroidectomía, nuestra

tendencia ha sido proceder a la “totalización” en una segunda cirugía, porque consideramos preferible el seguimiento de un paciente sin tejido tiroideo residual. Sin embargo, en casos muy seleccionados, con factores de riesgo favorables, la realización de una hemitiroidectomía no se ha considerado como un infratratamiento.

Por tanto, la elección terapéutica en nuestros pacientes fue: 1. La tiroidectomía total y menos frecuentemente la “casi total” en lesiones aparentemente benignas, en relación con el alto número de pacientes que asociaban enfermedad nodular benigna bilateral a pesar del alto porcentaje de tumores micropapilares encontrados en esta serie (48,2%); 2. La hemitiroidectomía con istmectomía en el tratamiento de patología benigna unilateral, con una PAAF sospechosa de neoplasia folicular no confirmada intraoperatoriamente. La comprobación histológica de cáncer en estos pacientes, junto con la presencia de algún factor pronóstico desfavorable, hizo considerar la cirugía de “totalización” como la opción más deseable (Xialoling LI., 2013); 3. La tiroidectomía total, en presencia de datos citológicos de alta sospecha de cáncer o comprobación en biopsia intraoperatoria del mismo.

La tiroidectomía total (TT) fue la técnica de elección por dos razones fundamentalmente: permite un seguimiento más fácil y eficiente y tiene una aceptable morbilidad quirúrgica si el procedimiento se realiza en centros cualificados (Duntas L., 2006). En el momento de la cirugía solamente se diagnostican el 50% de los cánceres, a pesar de las mejoras en la diagnóstico

preoperatorio (ecografía, medicina nuclear, histología intraoperatoria); en el 10-15% de los casos hay incertidumbre en el diagnóstico, y en el restante 30-40% de los casos, el cáncer se encuentra formando parte de un bocio multinodular (Chao TC., 2007).

De hecho, en nuestra serie, se realizaron 175 tiroidectomías totales como abordaje quirúrgico inicial, precisando de totalización posterior en 26 casos, evidenciándose en 4 casos, la presencia de un segundo cáncer en el lóbulo remanente. El número final de tiroidectomía totales, por tanto, fue de 201 (86,63%). En 11 casos (4,7%) se realizó tiroidectomía subtotal y en 20 (8,62%) la cirugía realizada fue hemitiroidectomía con istmectomía (tumoración única con sospecha de benignidad y/o con PAAF poco concluyente en los que la biopsia intraoperatoria no aseguraba malignidad). En los casos de hemitiroidectomías sin totalización posterior, el informe histopatológico fue de microcarcinomas único y menor de 5mm. en todos los ellos, excepto en un caso de un tumor de 1,5 cm., pero encapsulado, coincidiendo con la recomendación antes expuesta sobre los tumores primarios de entre 10 y 20 mm de diámetro, diagnosticados en la histopatología definitiva postoperatoria. La indicación para completar la tiroidectomía se deben discutir con el paciente, en función de los riesgos y beneficios de la cirugía de reintervención, incluyendo el riesgo potencial de morbilidad quirúrgica. Dependiendo del tamaño del remanente del tiroides, una alternativa eficaz a la totalización de la tiroidectomía, cuando el riesgo de enfermedad persistente es bajo, puede ser la ablación con yodo radiactivo del

tejido tiroideo residual (Randolph GW., 2002).

El tipo de tratamiento quirúrgico realizado, por tanto, no difirió entre los centros españoles (Reverter JL., 2010) y los americanos comparados (Hundahl SA., 1998) (Hay ID., 2002). En nuestra serie se realizó tiroidectomía total o casi total, con o sin vaciamiento ganglionar, en un 86,6% de los pacientes, equiparable a las citadas series, con porcentajes que comprendieron entre el 78,7% y el 85,9%.

El análisis de supervivencia global e intervalo libre de enfermedad, en función del tipo de cirugía realizada, no evidencia diferencias estadísticamente significativas:  $p: 0,064$  y  $p: 0,279$  respectivamente (Tabla 47), lo que traduce que la realización de la técnicas quirúrgicas menores a tiroidectomía total o subtotal no supuso un empeoramiento de la supervivencia, estando, por tanto, bien indicada en todos ellos. En la Tabla 54 se expone la relación entre el tipo de resección tiroidea en función de los grupos de asignación de riesgo analizados, evidenciándose un alto número de tiroidectomías totales en los grupos de bajo riesgo. Evidentemente, la elaboración de dichos grupos no puede realizarse sin los datos histopatológicos postquirúrgicos, por lo que parece inevitable la sobrecirugía en muchos de los casos, y por tanto, sería de gran ayuda poder apoyarse en factores pronósticos preoperatorios para elaborar una estrategia quirúrgica más adecuada.

	N	Tiroidectomía Total	Tiroidectomía subtotal	Hemitiroidectomía
<b>AGES GRUPOS</b>				
0-3,99	178	154(86,5%)	8(4,5%)	16(9,0%)
4-4,99	30	28(93,3%)	1(3,3%)	1(3,3%)
5-5,99	19	15(78,9%)	1(5,2%)	3(15,7%)
>6	5	4(80%)	1(20%)	0
<b>RIESGO AGES</b>				
BAJO	178	154(86,5%)	8(4,5%)	16(9,0%)
ALTO	54	47(87,9%)	3(5,6%)	4(7,4%)
<b>MACIS GRUPOS</b>				
0-5,99	191	168(87,9%)	9(4,7%)	14(7,3%)
6-6,99	28	22(78,5%)	1(3,5%)	5(17,8%)
7-7,99	8	7(87,5%)	0	1(12,5%)
8 ó >	5	4(80%)	1(20%)	0
<b>RIESGO MACIS</b>				
BAJO	191	168(87,9%)	9(4,7%)	14(7,3%)
INTERMEDIO	28	22(78,5%)	1(3,5%)	5(17,8%)
ALTO	13	11(84,6%)	1(7,6%)	1(7,6%)
<b>RIESGO AMES</b>				
Bajo	169	141(83,4%)	10(5,9%)	18(10,6%)
Alto	63	60(95,2%)	1(1,5%)	2(3,1%)
<b>ATA</b>				
BAJO	139	115(82,7%)	8(5,7%)	16(11,5%)
INTERMEDIO	81	75(92,6%)	2(2,5%)	4(4,9%)
ALTO	12	11(91,6%)	1(8,4%)	0
<b>TNM</b>				
I	174	150(86,2%)	8(4,6%)	16 (9,2%)
II	13	9(69,2%)	2(15,4%)	2(15,4%)
III	35	32(91,4%)	1(2,9%)	2(5,7%)
IVa	10	10(100%)	0	0

Tabla 54. Correlación de Tipo de tiroidectomía con respecto a los grupos de riesgo

La disección del compartimento central de cuello (Nivel VI) (junto con la tiroidectomía total) se realizará sólo si hay evidencia clínica, en el examen exploratorio o ecografía preoperatoria y/o durante la intervención (Ito Y., 2004), de afectación ganglionar. La resección profiláctica (es decir, la eliminación de ganglios que son clínicamente y radiológicamente normales) no ha demostrado mejorar la supervivencia, aunque algunos autores sugieren que podría realizarse

en pacientes con cáncer papilar avanzado (>4 cm y/o extensión extratiroidea), incluso en ausencia de evidencia clínica de afectación ganglionar (De Groot LJ, 1994). En nuestro estudio se realizó linfadenectomía a 113 pacientes (48,7%), siendo del compartimento central el 77%, siguiendo las directrices expuestas anteriormente. Únicamente en 45 pacientes (39,2% de las linfadenectomías) se demostró infiltración tumoral ganglionar.

Las complicaciones de la cirugía de nuestra serie son sensiblemente mejores que las series comparadas españolas e internacionales (Hundahl SA., 2000), en relación con hipocalcemia transitoria (7,32%) e hipocalcemia permanente (0,43%), frente a valores de 14,5% y 14% respectivamente de dichas series. Presentaron parálisis recurrencial transitoria postquirúrgica el 1,72% de nuestros pacientes frente al 3,7% y 2,7% de los estudios comparados.



### 3. FACTORES DE RIESGO

#### 3.1 EDAD Y SEXO

Nuestro estudio acerca de la variable edad, como factor de riesgo independiente para la recurrencia y supervivencia global del CDT, no encuentra diferencias entre pacientes mayores y menores de 45 años para la recurrencia ( $p=0,938$ ) ni para la supervivencia global ( $p=0,123$ ) (Tabla 41), explicado, probablemente, por el escaso número de recurrencias y de fallecimientos de nuestra serie por causa específica. Este dato difiere de algunos estudios publicados (Shaha AR., 2004), (Hundahl SA., 2000), (Hay ID., 2000) y (Tabla 3), en los que es un factor pronóstico significativamente estadístico. Sin embargo, también hemos encontrado estudios en los cuales no se evidencia dicha diferencia significativa con la variable edad, como el de Jukkola A. et al.; y otros estudios no hacen referencia a dicho dato concreto (Reverter JL., 2010) (Donnay S., 2012). Esta diferencia podría deberse al número de casos analizados, que precisaría de una cohorte muy numerosa, para que dicho factor adquiriese un valor significativo.

De modo similar ocurre con el factor pronóstico sexo, que tampoco aparece estadísticamente significativo en nuestra serie ( $p>0,7$ ), no encontrando diferencia de comportamiento tanto en la SG como en la SLE en función este factor, a diferencia de las series clásicas (Mazzaferri EL., 2001). También pensamos es debido al escaso número de pacientes varones de nuestro estudio (33 pacientes).

### 3.2 TAMAÑO TUMORAL

Está descrito que el riesgo de recurrencia y de muerte relacionada con el CDT es proporcional al tamaño del tumor primario (Schlumberger M., 2003) (Mazzaferri EL., 2001). Al analizar el diámetro del tumor en el momento del diagnóstico, el riesgo de infiltración extratiroidea y de ganglios linfáticos locorregionales afectados aumenta, siendo mayor para los cánceres de extirpe papilar que para los foliculares. En cambio, para el desarrollo de metástasis a distancia para tumores de igual tamaño, el riesgo es el mismo para ambos (Machens A., 2005).

En nuestra serie, cuando comparados los casos de tumores micropapilares (<1cm) (T1a), con respecto a los tumores de hasta 4 cm (T1b y T2) no evidenciamos diferencias de supervivencia significativas con una  $p$ : 0,09; pero sí la evidenciamos cuando se compararon con los de más de 4 cm (T3) ( $p$ : 0,005), tanto en el intervalo libre de enfermedad como en la supervivencia global, coincidiendo, aunque parcialmente, con dichos autores (Tablas 46 y 47).

### 3.3 LOCALIZACIÓN E INVASIÓN TUMORAL

El CPT se presenta a menudo con múltiples focos en uno o ambos lóbulos de la glándula tiroides. Se ha demostrado recientemente que es más probable que represente tumores diferentes que metástasis intratiroideas de un mismo clon tumoral (Sugg SL., 1998). Quisimos averiguar si en nuestra serie había alguna diferencia, en cuanto al comportamiento tumoral, con respecto a esta

característica, no encontrando diferencias significativas entre los tumores uni- o bilobares, pero sí en la comparación entre tumores multifocales/unifocales para el intervalo libre de enfermedad ( $p < 0,05$ ) (no así para la supervivencia global). Esto reforzaría el criterio de tiroidectomía total en los casos de multifocalidad, según las recomendaciones internacionales expuestas anteriormente.

La extensión del tumor más allá de la cápsula tiroidea se asocia con mal pronóstico, como ha sido demostrado en algunos estudios mediante análisis multivariantes, representando un factor pronóstico adverso (Shaha AR., 1995) (Hay ID., 1993). En este sentido, se realizó en Grecia un análisis retrospectivo de 832 pacientes con CDT, en que la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, combinado con el sexo masculino, el tamaño del tumor y la edad  $> 60$  años, disminuía significativamente la tasa de supervivencia (Tzvara I., 1999).

De tal forma, algunos autores (Colonna M., 2007) han resaltado el hecho de que los microcarcinomas papilares se localizan frecuentemente cerca de la cápsula tiroidea y tienen una extensión extratiroidea microscópica limitada. Así, a pesar de estar asociados a un buen pronóstico, estos tumores entrarían en la definición de tumor con extensión local, lo que incrementaría el porcentaje de tumores estadio T3. A diferencia de lo anteriormente expuesto, en nuestra serie, la diferencia de comportamiento de los tumores no fue determinada por la microinvasión y sí por el tamaño ( $> 4$  cm). De los 112 microcarcinomas encontrados, 8 presentaban invasión capsular de un total de 75 tumores con

invasión de la cápsula (10,6%) y 24 de 53 tumores (45,2%) eran subcapsulares (la tendencia a localizarse cerca de la capsula sería mayor que la lógica por su tamaño, coincidiendo con los datos de Colonna. Sin embargo, esta diferencia de comportamiento de los tumores con invasión capsular en cuanto a SG y SLE, se debe a los casos de macroinvasión (T4a) y no a la microinvasión. De ahí, que los microcarcinomas con microinvasión (T3) no muestran diferencias de supervivencia con respecto los tumores mayores, al analizar la SG y la SLE entre los grupos de infiltración microscópica peritiroidea (41 de los 75 con invasión capsular) con respecto a los que no la presentan. Sin embargo, si existe dicha diferencia estadísticamente significativa cuando se analiza el tamaño tumoral, como criterio, entre los T3 (> de 4cm) con respecto a los menores de este tamaño. Por tanto, los microcarcinomas de nuestra serie se comportan, desde el punto de vista pronóstico, como los macrocarcinomas cuyo tamaño sea < 4 cm. (Ver tabla 22).

La microinvasión no presentó diferencias significativas de supervivencia en nuestra serie, en cambio la macroinvasión (T4a) (12 casos), presentó una diferencia significativa evidente ( $p: < 0,0001$ ), al igual que la invasión vascular (21 casos, 2 de ellos microcarcinomas), lo que también explica la no diferencia de comportamiento de los microcarcinomas con respecto al resto de tumores en cuanto a supervivencia. De esta manera, coincidimos con los estudios revisados, que demuestran que la invasión vascular del tumor es un factor de agresividad que lleva a la invasión hematógena, metástasis a distancia, y al consiguiente peor pronóstico (Falvo L., 2005) (Tablas 46 y 47).

### 3.4 TIPO HISTOLÓGICO

Las variantes histológicas del cáncer papilar encontradas en nuestra serie difieren en cuanto al porcentaje habitual de presentación; así el patrón folicular del cáncer papilar de tiroides que representa, según la literatura, un proporción del 10% (Tielens ET:, 1994) en nuestra serie ha representado el 19 %, mientras que para otros autores el porcentaje ha sido aún mayor alcanzando un 28,7% (Reverter JL., 2010). Las variantes histológicas consideradas como factor pronóstico negativo (Ghossein RA., 2007) y utilizadas como variable de algunos de los grupos de estadificación de riesgo, como el AGES, fueron: 7 casos de variante de células altas ("Tall-cells"), 7 casos con variante oncocítica y 2 de esclerosante difusa. Mientras que las variantes con pronóstico similar al tipo papilar clásico, fueron: 4 casos de variante folicular y 2 tipo Whartin-like. No tuvimos casos de otras variantes benignas, como la sólida, ni tampoco casos de variante columnar.

Está descrito que los pacientes con cáncer papilar de tiroides presentan una tasa de supervivencia más larga, debido principalmente a su edad más joven de presentación, en comparación con aquellos con cáncer folicular, con una supervivencia a diez años de hasta el 95% y 80%, respectivamente (Mazzaferri EL., 1994). Si bien nuestras supervivencias globales eran similares a las descritas en la literatura, siendo del 91,1% para las neoplasias papilares y del 79,1% para las foliculares, no encontramos diferencias significativas en cuanto supervivencia global entre ambos tipos histológicos ( $p: 0,414$ ), ni separando la variante

folicular de Hürthle del folicular clásico. De tal forma, tras la aplicación del método de Kaplan-Meier, no constatamos lo publicado acerca del carcinoma de células de Hürthle acerca de su mayor invasión capsular y afectación ganglionar con peores resultados de supervivencia (Baloch ZW., 2001) (Brennand MD., 1991) (Tabla 46).

La variante papilar de células altas ("tall-cells"), caracterizada por células tumorales alargadas típicas, usualmente presente en tumores grande de hasta más de 5 cm. y en varones de edad avanzada, se asocia con una mortalidad de hasta el 25% (Evans HL., 1986). En nuestro estudio, de los 7 casos con esta variante, la presentaron 1 varón y 6 mujeres, coincidiendo con la distribución global por sexos de la serie; y en cuanto al tamaño, un caso media 4,5 cm y el resto entre 1 y 2 cm., no coincidiendo, por tanto, con la tipificación característica descrita en la literatura. Sin embargo, cuando se analizó la supervivencia global entre variantes histológicas comparadas con el cáncer papilar clásico, el resultado sí fue significativo con una  $p$ : 0,034, no siendo así para el intervalo libre de enfermedad. De hecho 1 de los 7 pacientes que desarrolló metástasis pulmonar presentaba esta variante histológica.

La variante esclerosa difusa, que afecta a niños y adolescentes e induce la esclerosis difusa de la glándula tiroides, presenta peor pronóstico y puede provocar metástasis pulmonares en hasta un 25% de los pacientes según algunos estudios (Chang JKC., 1987). Se encontró en nuestra serie en 2 casos, ambos mujeres de 30 y 56 años y no hubo diferencias significativas en cuanto a

la supervivencia global comparada con el cáncer papilar clásico; probablemente por el escaso número de casos.

De la variante de células columnares, también conocida por su comportamiento agresivo, metástasis a distancia y mayor mortalidad (Evans HL., 1986) no tuvimos ningún caso.

### **3.5 METÁSTASIS GANGLIONARES**

Todos los cánceres de nuestra serie que presentaban en el momento de la cirugía metástasis ganglionares (45 casos – 26 tipo 1a y 19 tipo 1b-) eran de extirpe papilar, coincidiendo con las publicaciones que afirman que la afectación ganglionar locorregional es más frecuente en pacientes con cáncer papilar (Hughes CJ., 1996).

Cuando se analizaron los grupos con metástasis ganglionar (N+) con respecto a los que no la presentaban (N-), no evidenciamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la Supervivencia Global ( $p:0,508$ ), pero sí para el Intervalo Libre de Enfermedad ( $p:0,003$ ) por el siguiente motivo: al diferenciar en el grupo N(+) los subgrupos 1a y 1b, aplicando la clasificación TNM, la diferencia significativa es mucho más acusada entre el grupo 1b ( $p:0,0001$ ) con respecto al los grupos 1a y N(-), que no presentaron diferencias estadísticas al compararlos entre sí. También se constata una significación estadística para la Supervivencia Global ( $p: 0,004$ ). Por lo que la afectación ganglionar tipo 1a, tratada mediante cirugía y/o yodo radiactivo, se comportaría

como los grupos sin afectación locorregional en cuanto a Supervivencia Global e Intervalo Libre de Enfermedad, coincidiendo con diversas publicaciones donde se ha demostrado que las metástasis ganglionares limitadas (1a) no influyen en la tasa de supervivencia (Lin JD., 1999) (Tabla 41).

De hecho, de los 12 casos con recidiva ganglionar, 6 (50%) presentaban afectación tipo 1b (más de una región cervical afectada con adenopatías de gran tamaño) en el momento del diagnóstico, no existiendo casos de recidiva ganglionar en pacientes con afectación ganglionar previa 1a.

En un reciente estudio, con el objetivo de evaluar el impacto pronóstico de la extensión de la afectación ganglionar y extensión del tumor más allá de la cápsula tiroidea, se investigaron 148 pacientes con CDT y metástasis ganglionar (Leboulleux S., 2005) encontrándose como factores de riesgo importante además de la extensión extracapsular del tumor, el número y la localización de las metástasis ganglionares.

### **3.6 METÁSTASIS A DISTANCIA**

Los pacientes con CDT que presentan metástasis distantes tienen mal pronóstico, aumentado considerablemente la mortalidad causa específica por el tumor. Tanto el número, como el tamaño y la ubicación específica de las metástasis, tienen importancia. Los pacientes con micrometástasis pulmonares tienen una mejor tasa de supervivencia que aquellos con macrometástasis, mientras que estos últimos, tienen una mejor tasa de supervivencia que los



pacientes con metástasis óseas (Haq M., 2005). También implica peor supervivencia que los pacientes tengan más de 70 años de edad. Aunque los pacientes pueden vivir durante largos períodos de tiempo con metástasis, lógicamente, su edad, influye en la supervivencia significativamente (Clark JR., 2005).

En nuestra serie no hubo ningún caso que presentase metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, aunque a una paciente se le realizó tiroidectomía total por sospecha de metástasis pulmonar de origen tiroideo, que tras estudio exhaustivo resultó ser de origen ovárico. Curiosamente la paciente presentó un microcarcinoma papilar en el análisis histopatológico de la pieza extirpada.

De los 7 pacientes que presentaron metástasis a distancia, 4 no presentaron recidiva locorregional previa. Todas fueron metástasis de localización pulmonar (un caso además presentaba óseas y hepáticas), excepto un caso que sólo presentó metástasis ganglionares inguinales (paciente VIH+). Fallecieron 5 de los 7 por lo que 2 continúan vivos con enfermedad a distancia a los 3 y 8 años, ambos con metástasis de localización pulmonar.

La media de tiempo transcurrido desde la cirugía hasta diagnosticarse la diseminación metastásica fue de 4,5 años (3 meses - 9 años). La supervivencia desde el diagnóstico de metástasis fue de 2,7 años (7 meses hasta 11 años).

## **4. ANÁLISIS MULTIVARIABLE DE SUPERVIVENCIA. GRUPOS DE RIESGO**

Aunque en general, el pronóstico para los CDT suele ser excelente, una proporción de pacientes desarrollarán recurrencias y finalmente morirán de su enfermedad. La edad en el momento del diagnóstico, el sexo, el tipo histológico, el tamaño del tumor y la invasión extratiroidea se asocian con mal resultado clínico (Cady B. & Rossi R. 1988; De Groot LJ., 1990; Schlumberger M. y Pacini F., 1999), mientras que el impacto pronóstico de la afectación de ganglios linfáticos regionales sigue siendo un tema controvertido (Cady B. & Rossi R., 1988; De Groot LJ., 1990; Asklen LA., 1991), la presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico es un factor reconocido de mal pronóstico (Cady B., 1979; Hay ID., 1990).

La previsibilidad del resultado está estrechamente relacionada con estos factores de riesgo, que han sido utilizados para desarrollar varios sistemas de estadificación pronósticos, para poder discernir los pacientes con un bajo/alto riesgo de recurrencia o muerte relacionada con su cáncer. Se han desarrollado muchos sistemas para este fin durante las últimas décadas, pero hasta ahora no ha habido consenso en cuanto a la relevancia clínica de cualquier clasificación con respecto a las demás. Desde la descripción por Crile en 1953, de la edad mayor de 45 años como factor pronóstico, han aparecido múltiples estudios que han examinado secuencialmente los diferentes factores de riesgo, tanto clínicos como histopatológicos y moleculares.

El propósito de estos sistemas multifactoriales, no es sólo el de proporcionar información pronóstica al médico y al paciente, sino también y, de forma principal, el poder seleccionar la agresividad de la terapia, porque sería poco lógico tratar con la misma radicalidad a pacientes con riesgo de muerte por el cáncer de tiroides de 1-2%, que a uno con 50% de riesgo.

Para diferenciar a los pacientes con una evolución potencialmente desfavorable (alto riesgo) de los que evolucionarían a la curación, tras el tratamiento adecuado (bajo riesgo), se han descrito diferentes "sistemas de asignación de riesgo" como ya hemos explicado en la Introducción, siendo de todos ellos el más difundido el sistema basado en la clasificación TNM por su sencillez y su aplicación a la mayoría de los tumores; sin embargo presenta algunas deficiencias, como el que trate la edad como una variable categórica en vez de continua, con un corte arbitrario. Esto implica, que una mínima diferencia de tiempo en un mismo caso, conlleve un cambio de clasificación de un estadio bajo a otro mucho más grave; Tran Cao et al critican esta distinción, demostrando que pacientes menores de 45 años, clasificados como un estadio II presentan una mortalidad 11 veces mayor que en el estadio I, mientras que en los mayores no hay diferencias, concluyendo que la clasificación actual subestima la importancia de las metástasis en la población joven. El resto de las clasificaciones o no incluyen la edad como variable (Clase Clínica, Ohio y ATA) o lo hacen también como variante categórica con un punto de corte similar,

excepto el MACIS y el EORTC, que la incluyen como variable continua, en éste último, es el factor con mayor peso específico en la evaluación pronóstica, probablemente por que el objetivo que se marcó fue la mortalidad global y no la debida a la enfermedad.

Otro problema sería que la mayoría de los sistemas incluyen variables que únicamente están disponibles tras la tiroidectomía, por lo que no resultan útiles a la hora de planificar el abordaje quirúrgico inicial. Por tanto, al comparar estos sistemas en poblaciones distintas en las que se desarrollaron los sistemas, los resultados pueden ser muy variables.

En nuestro estudio, hemos seleccionado los grupos de clasificación de riesgo más utilizados internacionalmente, como son el TNM, utilizado desde 1987 para el cáncer tiroideo, siendo el único sistema de clasificación que se somete regularmente a revisión para mantenerse al día con los cambios que prevalecen en el campo del carcinoma de tiroides. La séptima edición se empezó a usar en 2010. Al igual que sus ediciones anteriores, la TNM es un sistema que describe la extensión anatómica del tumor primario (T), la afectación de los ganglios linfáticos regionales (N) y las metástasis a distancia (M), aplicando el “sesgo” de la edad como variable cualitativa como ya hemos explicado.

El grupo de riesgo AGES, que fue el primero en elaborarse en 1987 en la Clínica Mayo, valora la edad, grado histológico, la extensión del tumor, y el tamaño del tumor primario. Una puntuación de menos de seis constituiría un riesgo bajo, mientras que una mayor de 6, implica un riesgo alto (Hay ID., 1998). Este sistema

fue modificado posteriormente, mediante la eliminación el factor del grado histológico del tumor, valorando entonces la existencia de metástasis, la edad, el tamaño del tumor y la resección completa (MACIS), también de uso creciente, por lo que fue incluido en nuestra serie. Este sistema se creó basado en los datos de 1938 pacientes (Hay ID., 1999). Tiene varias ventajas metodológicas respecto a sus predecesores:

- Incluye la influencia positiva de la integridad de la resección, un nuevo concepto en la evaluación del riesgo, que eventualmente sustituye al de extensión extratiroidea. Tanto el grupos de la Clínica Mayo como el grupo MSK han confirmado que la extensión extratiroidea no pone en peligro la supervivencia en pacientes <45 años, siempre y cuando el tumor se reseque completamente (Andersen PE., 1995).
- Trata a la edad y el tamaño del tumor (los dos factores pronósticos más relevantes) como variables continuas;
- Identifica un grupo de pacientes con un 99% de supervivencia a 20 años (MACIS <6).

Si bien es cierto que se elaboró inicialmente para estudiar el cáncer papilar exclusivamente, y no incluye los pacientes con cáncer folicular, en este estudio, al igual con otras revisiones posteriores, lo hemos aplicado a todos los cánceres diferenciados, incluyendo los foliculares (Jukkola A., 2004 (Andía VM., 2014)).

Por último, también hemos analizado el sistema AMES, que fue desarrollado en la Clínica Lahey en 1988 y está basado en la edad, metástasis a distancia, la extensión, y el tamaño del tumor (Cady B., 1988); de hecho son los pioneros del concepto de adaptación de la agresividad del tratamiento en función del riesgo del tumor, por la particularidad de diferenciar el riesgo en función de la variable edad de forma diferente entre hombres y mujeres.

No hemos utilizado otros sistemas de asignación por la dificultad de aplicación, bien por precisar datos no disponibles en muchos de nuestros pacientes, o por ser excesivamente complicado, desde el punto de vista matemático, calcular los grupos de riesgo, como son los sistemas EORTC o NTCTCS; tampoco aquellos que no quedaba clara la manera de realización o eran variaciones de sistemas ya conocidos.

La revisión de los sistemas de asignación de riesgos quedan reflejadas en las tablas 42 a 44. En primer lugar se comprobó la significación estadística de cada uno de los grupos de asignación de riesgo, tanto en la clasificación por grupos de alto/medio/bajo riesgo, como en la distribución por grupos según puntuación, de aquellos que procedía.

Todos los sistemas analizados resultaron estadísticamente significativos con una  $p < 0,001$  en la mayoría de los casos, cumpliendo así la premisa de clasificar grupos estadísticamente diferentes para la Supervivencia Libre de Enfermedad como para la Supervivencia Global. Los sistemas que menos significación estadística demostraron fueron el sistema AGES ( $p$ : 0,05 para SLE y

p: 0,039 para Supervivencia Global) y el TNM (p: 0,032 para la Supervivencia Global) (Tabla 42). La explicación para el caso TNM viene marcada por la supervivencia específica del Estadio II, con una supervivencia global del 100%, debido al escaso número de pacientes en este grupo (13 casos), circunstancia ya comentada anteriormente.

Paradójicamente, fueron más significativos los resultados del sistema MACIS para la Supervivencia Global cuando se aplicó al conjunto de tumores diferenciados, que únicamente a los papilares, aplicación habitual ( $p < 0,001$  vs.  $p = 0,002$  para la Supervivencia Libre de enfermedad y  $p < 0,001$  vs.  $p = 0,004$  para la Supervivencia Global respectivamente).

Hemos comparado la Supervivencia Global de los distintos sistemas de estadificación de nuestra serie usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox; hemos calculado la proporción de varianza explicada (PVE) para cada una de las variables según el método de Royston y Sauerbrei. Este parámetro estadístico indica el porcentaje de la varianza del evento-tiempo dependiente (Supervivencia Global y Supervivencia Causa Específica) según la variable estudiada, en este caso, cada uno de los grupos de riesgo. Por tanto, explica la mortalidad específica por el tumor según cada sistema. Valores más altos reflejan un mayor poder predictivo y por tanto una mejor adecuación del sistema para la población. El sistema que mejor PVE ha obtenido es el AGES, tanto en la clasificación por grupos (37,3) como en la de riesgo (42,3). Los peores resultados lo han obtenido el sistema TNM con una PVE de 19,2 y el AMES con

22,0. El resto de sistemas ha obtenida una puntuación intermedia de entre 27,8 a 33,2. Destacamos la similitud del valor del PVE cuando hemos analizado el MACIS en el conjunto de la muestra (Cáncer diferenciado de tiroides) con una PVE de 33,2 con respecto al PVE medido únicamente en los tumores papilares (32,9) que originariamente es el tipo de tumor para el que se creó.

Por último, hemos repetido la aplicación de la PVE en función de la Supervivencia Causa Específica (Tabla 50), ya que al revisar la literatura encontramos varias series que utilizan este parámetro para el cálculo de la Proporción de Varianza Explicada, y no el de la Supervivencia Global, resultando valores mucho más altos en todos los sistemas y cambiando sensiblemente la interpretación de los resultados, puesto que aunque en los casos de mayor PVE y menor PVE continuaron siendo los mismos (AGES y TNM respectivamente), en el caso del riesgo AMES, pasó de ser el séptimo al segundo sistema, en cuanto a valor de PVE (del 22% al 99,6%) al no evidenciarse ningún fallecimiento en el grupo de bajo riesgo, lo mismo que en el sistema AGES. Por tanto, creemos que la utilización de la Supervivencia Causa Específica no es adecuada para valorar los sistemas que dividen los pacientes en alto y bajo riesgo, debido al escaso número de fallecimientos que presenta este tipo de cáncer. La Supervivencia Global, desde el punto de vista estadístico, es el parámetro idóneo para la aplicación de la Proporción de Varianza Explicada, al incluir todos los fallecimientos y pérdidas de seguimiento, puesto, que desde el punto de vista



estadístico, algunos de esos casos podrían haber formado parte de los pacientes fallecidos por causa del tumor.

En España existen varias publicaciones que hacen referencia a los grupos de asignación de riesgo. Gómez Arnáiz et al. 1997 solo encontraron diferencias significativas al agrupar los estadios intermedios de cada sistema al de peor pronóstico en el caso del EORTC o al de mejor, como en el TNM y Clase clínica, concluyendo que para la práctica clínica, es más útil catalogar a los pacientes como de bajo o alto riesgo. Posteriormente Donnay et al. 2012 refirieron que el mejor modelo predictor de recidiva es el TNM, y de fallecimiento por el tumor o persistencia del mismo, la clasificación de la ETA; aunque en su publicación no se hace referencia a otros sistemas. Andia Melero et al. muestran que el sistema con mayor PVE es el NTCTCS, con escasa diferencia respecto al TNM y muy por delante del resto de sistemas estudiados. Sorprendentemente, al tratarse de una población de origen similar, uno de los sistemas con peor asociación fue el Sistema Español, solo por encima de Clase Clínica. Ríos et al. realizan una comparación de sistemas de asignación de riesgo sólo para cánceres foliculares, para la Supervivencia Libre de Enfermedad, mostrando que el sistema con mejor valor pronóstico es el EORTC, aunque los sistemas MACIS y TNM también muestran valores similares.

A nivel internacional se han publicado varios estudios en que comparan los sistemas de asignación de riesgo entre sí. La mayoría utilizan la Supervivencia

Global para la comparación de sistemas, y algunos, como alguna serie española (Andia VM., 2014), la Supervivencia Causa Específica debida al cáncer de tiroides. Aunque la mayoría de los estudios se aplican a pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT), algunos únicamente lo aplican a uno de los dos tipos, cánceres papilares (CPT) o foliculares de tiroides (CFT).

Jukkola et al., 2004 sobre 499 pacientes, tras analizar múltiples factores de riesgo, aplicando los sistemas AMES, MACIS y TNM demostró la mejoría del sistema TNM mediante la agrupación de los Estadios I y II. Lang et al., 2007 realizó una revisión sobre 589 pacientes con cáncer papilar de tiroides a los que aplicó 17 sistemas de asignación de riesgo, encontrando que de todos ellos, el sistema MACIS era el mejor predictor tras aplicar la PVE para la Supervivencia Causa Específica. Wong et al. sobre 1622 pacientes, revisaron la PVE de otros tantos sistemas de asignación, encontrando valores relativamente bajos en todos ellos y proponiendo un nuevo sistema de asignación de riesgo, el CSMC (Cedar-Sinai Medical Center).

Nuestro resultados son similares a los publicados en diferentes series con la excepción del elevado porcentaje del los valores PVE para los sistema AGES y AMES por nuestro escaso número de fallecimientos causa específicos. (Tabla 56).

	TIPO	N	TNM/Edición (%)	AGES (%)	MACIS (%)	AMES (%)
Guadarrama J. ;2015	CDT	232	19,3 /7ª ed.	42,3	33,2	23
	CPT	210	-	-	32,9	-
	CDT	232	61,1*/7ª ed.	99,7*	75,4*	99,6*
	CPT	210	-	-	69,7*	-
Andia VM. ;2014	CDT	729	68,3*/ 6ª ed.	-	61,2*	60,7*
Wong RM. ;2013	CDT	1622	74*/5ª ed.	-	72*	-
Lang BH. ;2011	CFT	171	22,4/6ª ed.	-	20,4	18,4
	CPT	589	17,9/6ª ed.	-	18,7	10,5
Yildirim E. ;2005	CDT	347	21,6/6ª ed.	-	21,3	21,6
Davanzo A. ;2004	CFT	86	33/4ª ed.	46	48	40
Passler C. ;2003	CDT	440	14/ 5ª ed.	-	16,9	13,2
Voulttilainen PE. ;2003	CPT	495	28,5/5ª ed.	-	30	16,3
Shermann SI. ;1998	CPT	1607	18,0/4ª ed.	-	15	13
Brierley JD. ; 1997	CDT	382	28,3/4ª ed.	31,5	27,3	28,1

Tabla 56. Proporción de varianza explicada (PVE) en series publicadas.  
 Sombreadas las series de Cancer diferenciado de tiroides (CDT).  
 Cáncer papilar de tiroides (CPT). Cáncer Folicular de tiroides (CFT).  
 (\*) Valores aplicando la Supervivencia causa específica.

## 5. REESTADIFICACIÓN DE RIESGO. CRITERIOS ATA

Además de los sistemas de clasificación de grupos de riesgo, previamente discutidos, para estimar la mortalidad específica de la enfermedad (TNM, MACIS, AGES y AMES), también hemos usado otro sistema de estadificación clínico-patológico adicional, como el de la Asociación Americana de Tiroides (ATA), para estimar el riesgo de recurrencia, como se refleja en las tablas 43 y 44. El motivo de añadir dicho sistema a nuestro estudio y no el sistema ETA (European Thyroid Association), como cabría esperar, ya que las guías ATA exponen un sistema de estadificación muy similar a los criterios de riesgo de la ETA, ha sido, porque la ATA es la primera en desarrollar el concepto de reestadificación del riesgo.

Mientras que los sistemas iniciales de estadificación se pueden utilizar para guiar las decisiones de estrategia terapéutica y de diagnósticos iniciales, es importante reconocer que las estimaciones iniciales de riesgo pueden necesitar cambiar a medida que se recogen nuevos datos durante el seguimiento (Tuttle RM., 2010). Reestadificar a los pacientes en cada visita de seguimiento, utilizando un sistema de reclasificación en función de la respuesta al tratamiento para cada paciente, sería la línea a seguir. Aunque originalmente concebido para valorar respuesta a la terapia inicial durante los dos primeros años de seguimiento (Tuttle RM., 2008), ahora se está utilizando para describir el estado clínico en cualquier momento del seguimiento. Así las estrategias de gestión de seguimiento a largo plazo se basarían en el riesgo ATA de recurrencia de cada

paciente y la nueva evaluación de la respuesta al tratamiento en cada visita de seguimiento. Esta estrategia está en consonancia con las directrices ATA para el manejo de pacientes con nódulos tiroideos y cáncer diferenciado de tiroides (Ito Y., 2004).

Siguiendo las directrices de la ATA fueron clasificados retrospectivamente todos los pacientes de nuestra serie en pacientes: de bajo riesgo 139 casos (59,9%), riesgo intermedio 81 casos (34,9%) alto riesgo de recurrencia 12 casos (5,2%), analizando la significación estadística de los grupos  $p < 0,0001$ , así como la Proporción de Varianza Explicada para la Supervivencia Global, resultando un valor intermedio-bajo comparado con el resto de sistemas (27,8%); también se analizó la PVE para la Supervivencia Causa Específica, aumentando su valor de forma considerable, pasando a ser de los resultados con mayor porcentaje (84,3%) (Tablas 42-44).

De los datos extraídos del seguimiento de los pacientes, que por protocolo constaba de evaluación clínica, determinación de tiroglobulina sérica y ecografía cervical semestral, durante los dos primeros años y posteriormente anual y rastreo con  $I^{131}$ , en caso de elevación de tiroglobulinas y/o sospecha de metástasis, aplicamos los criterios ATA de respuesta (Ver punto 7. de la introducción) al tratamiento clasificándolos en Respuesta Excelente (171 casos), Respuesta Bioquímica Incompleta (32 casos), Respuesta Estructural Incompleta (17 casos) y Respuesta Indeterminada (1 caso) (En otros 11 casos no precisábamos de datos) (Tabla 43 y Gráfico 20).

RIESGO	Frecuencia	Respuesta	Incompleta	Incompleta	Indeterminada	Sin datos
ATA		Excelente	Bioquímica	Estructural		
Bajo	139	110(79,13%)	19(13,66%)	3(2,1%)		7(5%)
Intermedio	81	57(70,37%)	13(16,04%)	6(7,4%)	1(1,2%)	4(4,9%)
Alto	12	4(33,33%)		8(66,66%)		
TOTAL	232	171	32	17	1	11

Tabla 43. Redistribución de los grupos ATA en función de la respuesta al tratamiento

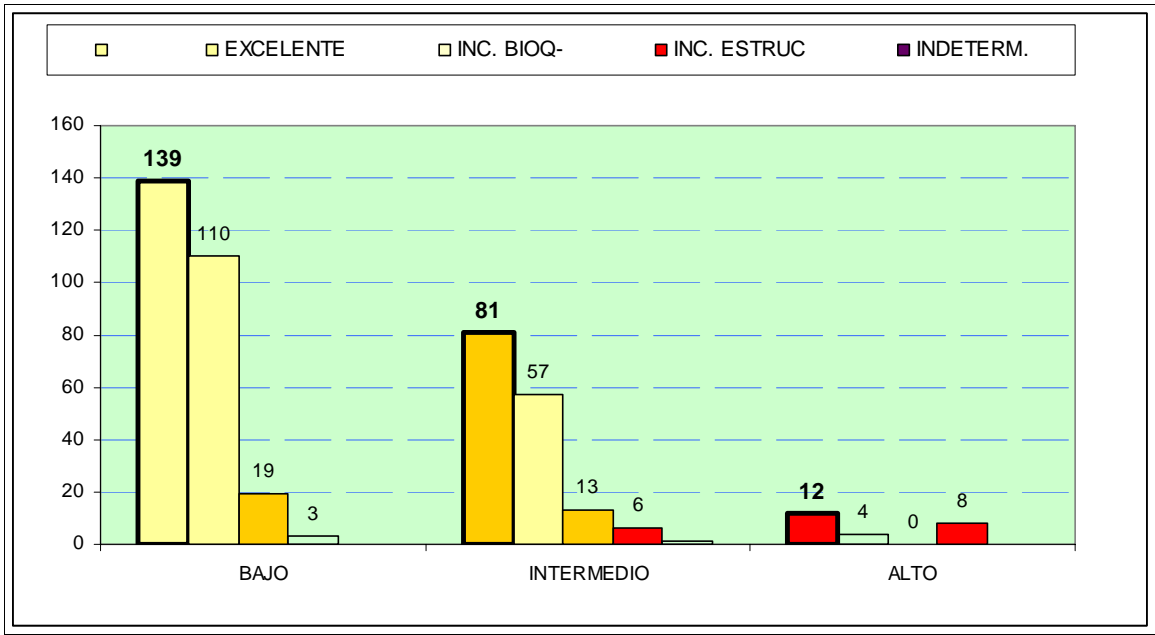


Gráfico 20. Reclasificación de los grupos de riesgo ATA tras tratamiento  
Primeras columnas (riesgo ATA): Amarillo (Bajo); Naranja (intermedio); Rojo (Alto)  
Sigüientes columnas (Respuesta al tratamiento): Amarillo (Excelente);  
Naranja (Incompleta bioquímica); Rojo (Incompleta Estructural); Morado (indeterminada)

El propósito de este análisis fue comprobar si el seguimiento de los pacientes había sido el apropiado o por el contrario se había realizado un seguimiento incorrecto, bien por exceso o por defecto, puesto que una respuesta excelente a la terapia debería conducir a una disminución la frecuencia de seguimiento varios años después (Ver punto 7.7 de la Introducción)

Encontramos que de los 139 casos con riesgo ATA bajo, durante el seguimiento presentaban una respuesta excelente 110 pacientes, (16 se perdieron antes de ese periodo o se hallaban dentro del margen al cierre del estudio de los dos primeros años) por lo que de los 94 pacientes restantes, continuaron siendo seguidos con una frecuencia anual más de 5 años 40 pacientes (36,3%). El resto de pacientes del grupo de bajo riesgo que presentaron respuesta bioquímica o estructural incompleta se les realizó un seguimiento estrecho "justificado" casi en el 100%. Más significativo fue en el caso de los pacientes del grupo intermedio que presentaron una respuesta excelente; 57 de los 81 casos (70,3%) (computables 62). Fueron seguidos anualmente, a pesar de su cambio de riesgo, durante más de 5 años 31 casos (50%). Ninguno de los 4 pacientes del grupo de alto riesgo, que presentaron respuesta excelente, pasaron a ser seguidos con menor frecuencia según los criterios expuestos en la introducción. De los 49 casos que durante el seguimiento presentaron respuestas incompletas, y por tanto, precisaban de un seguimiento más estrecho y de realización de pruebas complementarias más

frecuentes, fueron seguidos correctamente 43 pacientes, 6 de ellos se perdieron durante el seguimiento antes de los 2 años.

Lógicamente estos resultados de sobreseguimiento de nuestros pacientes, con realización de pruebas complementarias, tanto analíticas como de imagen (aunque la ecografía sea inocua) con una periodicidad por encima de lo aconsejado según los criterios ATA, respondería a dos circunstancias: 1) más del 54% de nuestros pacientes fueron intervenidos antes año 2009, año de aparición de esta guía y 2) en nuestro entorno se tiende a realizar un seguimiento más estrecho con una “sobrepotección al paciente”, a diferencia del sistema sanitario americano, donde el factor económico y de sistematización es más preponderante.





## **CONCLUSIONES**



- 1.** Debido a la baja incidencia de recidiva y de mortalidad en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, se precisa de estudios con una población muy numerosa y un periodo de seguimiento muy largo para poder extraer conclusiones estadísticamente relevantes.
- 2.** Los resultados de nuestros datos nos permite definir un retrato hipotético de paciente con pronóstico desfavorable según los siguientes factores pronósticos: tumor > 4 cm. de diámetro, histológicamente con invasión vascular, con afectación de partes blandas peritiroideas (T4a) y de variante histológica "tall-cell" con afectación ganglionar tipo N1b.
- 3.** Dado que es posible, como en nuestra serie y otras comparadas, que la edad, tomada como valor de corte, no siempre resulte ser factor pronóstico para el cáncer diferenciado de tiroides, creemos muy necesaria la implementación con otros sistemas de estadificación de grupos de riesgo, además del TNM, (MACIS y el AMES) que han resultado ser mas fiables aplicando la Proporción de Varianza Extendida.
- 4.** El uso de sistemas de asignación de grupos de riesgo permite seleccionar pacientes (MACIS <6 y AMES bajo) a los que realizar un tratamiento quirúrgico menos agresivo, como es la hemitiroidectomía con istmectomía, sin que haya diferencias en la supervivencia ni en la recidiva de

enfermedad con respecto a la tiroidectomía total, que conlleva una probabilidad mayor de complicaciones. De esta manera se evitarían casos de sobretratamiento quirúrgico.

5. En los pacientes con elevado riesgo de recurrencia y mayor mortalidad, calificados de alto riesgo, está perfectamente justificado utilizar terapéuticas más agresivas: tiroidectomía total, I<sup>131</sup>. Además requieren terapia hormonal tiroidea sustitutiva y supresiva de por vida.
6. En nuestro estudio, coincidiendo con otras series, no se ha evidenciado diferencia estadísticamente significativa entre la supervivencia de los pacientes sólo tratados con cirugía y los tratados con cirugía más <sup>131</sup> I adyuvante (en su mayoría, pacientes de bajo riesgo), por lo que sólo estaría justificado el tratamiento adyuvante con <sup>131</sup> I en los sujetos de riesgo alto.
7. La utilización habitual de un sistema dinámico de reestadificación del riesgo, como el ATA, ayudará a un mejor seguimiento de los pacientes tras su tratamiento inicial, individualizando la necesidad de realización de pruebas diagnósticas y su frecuencia.

8. Sería deseable el desarrollo de un sistema predictor independiente del resultado del estudio histológico de la pieza quirúrgica, con la inclusión de variables radiológicas, citológicas y genéticas, para poder programar adecuadamente la extensión de la tiroidectomía. Hasta ese momento creemos indispensable continuar el esfuerzo internacional para redactar guías de consenso y sistemas de estadificación más precisos y evitar que cada sociedad científica nacional proponga sus propias guías clínicas.



## **BIBLIOGRAFÍA**





Aeschimann S, Kopp PA, Kimura ET, et al. Morphological and functional polymorphism within clonal thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:846.

Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic"--screening and overdiagnosis. *N Engl J Med* 2014; 371:1765.

AJCC Cancer Staging Manual, 7th Ed, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer-Verlag, New York 2010.

Akslen LA, Haldorsen T, Thorensen SO, Glatte E. Survival and causes of death in thyroid cancer: a population based study of 2479 cases from Norway. *Cancer Res* 1991; 51:1234-1241.

Akslen LA. Prognostic importance of histologic grading in papillary □thyroid carcinoma. *Cancer*. 1993;72:2680 –2685. □

Albores-Saavedra J., Henson DE., Glazer E., Schwartz AM. Changing Patterns in the Incidence and Survival of Thyroid Cancer with Follicular Phenotype—Papillary, Follicular, and Anaplastic: A Morphological and Epidemiological Study. *Endocr. Pathol*. 2007: 181-7

Alzahrani AS, Raef H, Sultan A, et al. Impact of cervical lymph node dissection on serum TG and the course of disease in TG-positive, radioactive iodine whole body scan-negative recurrent/persistent papillary thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2002; 25:526.

American Cancer Society: Thyroid Cancer. <http://www.cancer.org/Cancer/ThyroidCancer/DetailedGuide/thyroid-cancer-keystatistics> (Accessed on May 21, 2013).

American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1167.

Antonaci A, Anello A, Aucello A, Consorti F, Della Rocca C, Giovannone Scardella L. Microcarcinoma and incidental carcinoma of the thyroid in a clinical series: clinical behaviour and surgical management. *Clin Ter* 2006; 157:225-9.

Andersen PE, Kinsella J, Loree TR et al. Differentiated carcinoma of the thyroid with extrathyroidal extension. *Am. J. Surg.* 1995; 170 (5): 467–470.

Andía Melero VM., Martín de Santa Olalla M.; Sambo M.; Percovich JC.; Motilla M.; Collado L., Comparación de sistemas de estadificación del carcinoma diferenciado de tiroides en una población española. *Endocrinol. Nutr.* 2015; 62 (4): 152-160.

Apel RL, Ezzat S, Bapat BV, et al. Clonality of thyroid nodules in sporadic goiter. *Diagn Mol Pathol* 1995; 4:113.

Ark N, Zemo S, Nolen D, et al. Management of locally invasive well-differentiated thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2008; 17:145.

Arturi F, Russo D, Giuffrida D, et al. Early diagnosis by genetic analysis of differentiated thyroid cancer metastases in small lymph nodes. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1638.

Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ, et al. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:44.

Balibrea Cantero JL. Tratado de cirugía. 1994. Madrid: Editorial Marban:1394-1406.

Baloch ZW, LiVolsi VA. Prognostic factors in well-differentiated follicular-derived carcinoma and medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2001; 11:637-645.

Barczyński M, Konturek A, Stopa M, Nowak W. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Br J Surg* 2013; 100:410.

Basaria M, Graf H, Cooper DS. The use of recombinant thyrotropin in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *Am J Med* 2002; 112:721.

Baudin E, Schlumberger M, Lumbroso J, et al. Octreotide scintigraphy in patients with differentiated thyroid carcinoma: contribution for patients with negative radioiodine scan. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2541.

Beeken S, Roye D, Weiss H, et al. Extent of surgery for intermediate-risk well-differentiated thyroid cancer. *Am J Surg*. 2000;179:51–56.

Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992; 93: 363-369

Belge G, Rippe V, Meiboom M, et al. Delineation of a 150-kb breakpoint cluster in benign thyroid tumors with 19q13.4 aberrations. *Cytogenet Cell Genet* 2001; 93:48.

Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1568.

Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2007; 246:375.

Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010; 20:135.

Biondi B, Fazio S, Carella C, et al. Control of adrenergic overactivity by beta-blockade improves the quality of life in patients receiving long term suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1028.

Biondi B, Palmieri EA, Pagano L, et al. Cardiovascular safety of acute recombinant human thyrotropin administration to patients monitored for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:211.

Black EG, Sheppard MC, Hoffenberg R. Serial serum thyroglobulin measurements in the management of differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 27:115.

Bongarzone I, Vigneri P, Mariani L, et al. RET/NTRK1 rearrangements in thyroid gland tumors of the papillary carcinoma family: correlation with clinicopathological features. *Clin Cancer Res* 1998; 4:223.

Bos JL. ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res* 1989; 49:4682.

Braga M, Ringel MD, Cooper DS. Sudden enlargement of local recurrent thyroid tumor after recombinant human TSH administration. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5148.

Brennan MD, Bergstrahl EJ, van Heerden JA, Mc Conahey WM. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic: 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 11-19.

British Thyroid Association and Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer in adults, London 2002.

British Thyroid Association, Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer, 2007. [http://www.british-thyroid-association.org/news/ Docs/ Thyroid cancer guidelines\\_2007.pdf](http://www.british-thyroid-association.org/news/Docs/Thyroid_cancer_guidelines_2007.pdf) (Accessed on December 10, 2012).

Burman KD, Ringel MD, Wartofsky L. Unusual types of thyroid neoplasms. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996.; 25(1): 49-68.

Byar DP, Green SB, Dor P, et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the EORTC thyroid cooperative group. *Eur J Cancer* 1979; 15:1033-1041.

Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988; 104:947-953.

Canzian F, Amati P, Harach HR, et al. A gene predisposing to familial thyroid tumors with cell oxyphilia maps to chromosome 19p13.2. *Am J Hum Genet* 1998; 63:1743.

Cap J, Riska A, Rehorkova P, Hovorkova E, Kerekes Z & Pohnetalova D. Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view. *Clinical Endocrinology* 1999 51 509–515.

Cappola AR, Mandel SJ. Molecular testing in thyroid cancer: BRAF mutation status and mortality. *JAMA* 2013; 309:1529.

Cardis E, Krewski D, Boniol M, et al. Estimates of the cancer burden in Europe from radioactive fallout from the Chernobyl accident. *Int J Cancer* 2006; 119: 1224-1235.

Caronia LM, Phay JE, Shah MH. Role of BRAF in thyroid oncogenesis. *Clin Cancer Res* 2011; 17:7511.

Carsten E. Palme; Zeeshan Waseem, BA; S. Naweed Raza, BSc; Spiro Eski; Management and Outcome of Recurrent Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. Arch Otolaringol Head Neck Surgery 2004;130: 819-824.

Casara D, Rubello D, Saladini G, et al. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. J Nucl Med 1993; 34:1626.

Castagna MG, Maino F, Cipri C, et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. Eur J Endocrinol 2011; 165:441.

Chan JKC, Tsui MS, Tse CH. Diffuse sclerotic variant of papillary thyroidcarcinoma. A histological and immunohistochemical study of three cases. Histopathology 1987; 11: 191-201

Chao TC, Lin JD, Chao HH, Hsueh C, Chen MF. Surgical treatment of solitary thyroid nodules via fine-needle aspiration biopsy and frozen-section analysis. Ann Surg Oncol, 2007; 14:712-8.

Chen H, Nicol TL, Zeiger Ma, et al. Hurthle cell neoplasms of the thyroid: Are there factors predictive of malignancy? Ann Surg 1998; 227: 542-546

Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. Cancer 2009; 115:3801.

Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. Ann Intern Med 2003; 139:346.

Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3637.

Chung JK, Park YJ, Kim TY, et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57:215.

Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2009; 19:1159.

Clark OH. Predictors of thyroid tumor aggrESSiveness. *West J Med* 1996; 165: 131-138.

Clayman GL, Shellenberger TD, Ginsberg LE, et al. Approach and safety of comprehensive central compartment dissection in patients with recurrent papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 2009; 31:1152.

Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, et al. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract* 2001; 7:202.

Collini P, Sampietro G, Rosai J, Pilotti S. Minimally invasive (encapsulated) follicular carcinoma of the thyroid gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma. *Virchows Arch* 2003; 442:71.

Collins BJ, Chiapetta G, Schneider AB, et al. RET expression in papillary thyroid cancer from patients irradiated in childhood for benign conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3941-3946.



Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Task force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*.2009;19:1167–214.

Cooper DS, Specker B, Ho M, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998; 8:737.

Correa P, Chen VW. Endocrine Gland cancer. *Cancer* 1995.;75(1): 338-352.

Craver LF. Cancer of the thyroid and its present-day treatment. *Ann Surgery* 1925; 82: 833-853.

Crile GJ, Hazard JB. Relationship of the age of the patient to the natural history and prognosis of carcinoma of the thyroid. *Ann Surg* 1953; 138:33-38.

D'Avanzo A, Ituarte P, Treseler P, et al. Prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer: a comparison of different staging systems in predicting the patient outcome. *Thyroid* 2004; 14:453.

D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, et al. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer* 2004; 100:1123.

David E, Rosen IB, Bain J, James J. Management of the hot thyroid nodule. *Am J Surg* 1996; 170:481-483,

Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140:317.

Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006; 295:2164.

De Diego G, Jara A. Relaciones entre el bocio endémico y el cáncer de tiroides. Rev Clin Esp 1987.; 181:378-382.

DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71:414.

De Groot LJ, Kaplan EL. Second operations for "completion" of thyroidectomy in treatment of differentiated thyroid cancer. Surgery 1991; 110:936.

Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Clin Endocrinol (Oxf) 2003; 58:138.

Díez JJ. Nódulo tiroideo solitario: valoración clínica, diagnóstico y tratamiento. At Prim 1994.; 13:499-504,

Ding L, Shankara-Narayana N, Wood C, et al. Markedly elevated serum thyroglobulin associated with heterophile antibodies: a cautionary tale. Thyroid 2013; 23:771.

Duntas L, Grab-Duntas BM. Risk and prognostic factors for differentiated thyroid cancer. Hell J Nucl Med 2006; 9:156-62.

Dwight T, Srinivasan RT, Foukakis T, et al. Involvement of PAX/perox- isome proliferator activated receptor Y rearrangement in follicular thyroid tumors. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4440-4445. □

Edge S.B, Byrd D.R, Comton C.C, Fritz A.G, Greene F.L, Trotti A. AJCC Cancer Staging Manual 7<sup>th</sup> Edition, 2010. ISBN 978-0-387-88440-0

Elisei R, Molinaro E, Agate L, Bottici V, Masserini L, Ceccarelli C, et al. Are the clinical and pathological features of differentiated thyroid carcinoma really changed over the last 35 years? Study on 4187 patients from a single italian institution to answer this question. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1516-27.

Enewold L, Zhu K, Ron E, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:784.

Esteva D, Muros MA, Llamas-Elvira JM, et al. Clinical and pathological factors related to 18F-FDG-PET positivity in the diagnosis of recurrence and/or metastasis in patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:26.

Fagin JA, Mitsiades N. Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22:955.

Falvo L, Catania A, D'Andrea V, et al. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2005; 241: 640-646.

Fatourechi V, Hay ID, Javedan H, et al. Lack of impact of radioiodine therapy in tg-positive, diagnostic whole-body scan-negative patients with follicular cell-derived thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1521.

Fazio S, Biondi B, Carella C, et al. Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of beta-blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2222.

Ferrero E, Lopez. A, Calvo A, Lozano L, Guadarrama F.J, Benavides J, Castillo M.J, Carranza A.G, Hijas E, Botella F. Vaciamiento funcional modificado de cuello por cáncer tiroideo como alternativa a la diseccion radical clásica.Reunión Nacional del Colegio Internacional de Cirujanos.Tenerife. 1995

Ferrero E, Hidalgo M, Hijas E, Guadarrama FJ, Sánchez F, Moreno N, Peláez P, Marcos A, Butrón T, Bonachía O, García Borda FJ. Bocio Cerviño-mediastínico. Valoración topográfica y abordaje quirúrgico. Cirug Andaluza. Marzo 2003. Vol 14, Número 1 (24-31),

Ferrero Herrero E, Butrón Vila T, Hijas E, Lavadle M, Peláez P, García Villar O, Manrique A, Calvo J, Hidalgo Pascual M. Cervical Ventral Sensory Branches Preservation in Modified Radical Neck Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma. 10th congreso of the Assian Association of Endocrine Súrgenos. Hong-Kong. 2006.

Ferrero Herrero E, Calvo J, Manrique M, Lavadle M, Peléa P, Hidalgo M. Recent advances in modified radical neck dissection for papillary thyroid carcinoma. Congreso of European Society of Surgery (ESS) 9th Annual Meeting. Viena. Nov 2005.

Ferrero Herrero E, García Villalón AL, Lablade M, Hidalgo M, Diéguez G. Techniques of dissection and isolation of the human thyroid arteries to analyse the vascular reactivity to thyroid hormones. 2<sup>nd</sup> Bienal Congress of th European Society of Endocrine Surgeons (ESES). Krakow-Poland. May 2006.

Ferrero Herrero E, Guadarrama FJ, Hidalgo M. Cirugía del cáncer de Tiroides. Cirugía Andaluza. Jun 2003. Vol 14(2):156.

Ferrero Herrero E, Labalde M, Peláez P, Guadarrama FJ, Bonachía O, Hijas E, Hidalgo M. Estudio clínico, funcional, quirúrgico e histológico del adenoma folicular de tiroides en una serie de pacientes quirúrgicos. Cirugía Española 2004. 76(supl 1): 203.

Ferrero Herrero E, Lavadle M, Peláez P, García Villar O, Botella F, Hidalgo M. Una última modificación en la disección modificada de cuello en el cáncer papilar de tiroides. Cirugía Española 2005.; 78 (Supl 1): 39-40.

Ferrero Herrero E, Hidalgo M, Hijas E, Butrón T, Guadarrama F.J, Sánchez de Pedro F, Moreno N, Peláez P, Castillo M.J, Lomas M, Botella F: Valor de la disección ganglionar en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. Cirugía Andaluza 2003 Vol. 14 (1), 39-44,

Ferrero Herrero E., Hidalgo Pascual M: Cirugía Tiroidea. Cirugía Andaluza. 2003. Vol.14 (1), 5-6,

Filicori F, Keutgen XM, Buitrago D, AlDailami H, Crowley M, Fahey TJ 3rd, Zarnegar R. Risk stratification of indeterminate thyroid fine-needle aspiration biopsy specimens based on mutation analysis. Surgery. 2011; 150(6):1085-91.

Flynn MB, Lyons KJ, Tarter JW, Ragsdale TL. Local complications after surgical resection for thyroid carcinoma. Am J Surg 1994; 168:404.

Franceschi M, Kusić Z, Franceschi D, et al. Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 1996; 37:446.

Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, et al. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer 2003; 97:90.

Friedman M, Pacella BL Jr. Total versus subtotal thyroidectomy. Arguments, approaches, and recommendations. Otolaryngol Clin North Am 1990; 23:413.

Fridman MV, Savva NN, Krasko OV, *et al.* Clinical and pathologic features of "sporadic" papillary thyroid carcinoma registered in the years 2005 to 2008 in children and adolescents of belarus. Thyroid 2012;22:1016–24

Fuggazzola L, Puxeddu E, Avenia N, et al. Correlation between B-RAFV600E mutation and clinocopathologic parameters in papillary thyroid carcinoma: data from a multicentric Italian study and review of the literature. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 455-464.

Gardner RE, Tuttle RM, Burman KD et al. Prognostic importance of vascular innocence in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 309-312.

Gagel RF, Goepfert H, Callender DL. Changing concepts in the pathogenesis and management of thyroid carcinoma. *CA Cancer J Clin* 1996; 46:261.

Galanti MR, Sparén P, Karlsson A, Grimelius L, Ekbom A. Is residence in areas of endemic goiter a risk factor for thyroid cancer? *Int J Cancer*. 1995 May 29;61(5):615-21.

García-Poley A, Vázquez Gallego JM, Collantes Pérez J, Escobar Jiménez L, Gavilán Villarejo I, García Curiel A. Características anatomoclínicas y diagnósticas del carcinoma tiroideo. Estudio de 126 casos. *Rev Clin Esp* 1994.; 194(1): 3.8.

Ghossein R, Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. *Thyroid* 2008; 18:1179.

Ghossein RA, Leboeuf R, Patel KN, et al. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma without extrathyroid extension: biologic behavior and clinical implications. *Thyroid* 2007; 17:655.

Gibelli B. , Dionisio R., Ansarin M.; Role of hemithyroidectomy in differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Apr;23(2):99-106.

Giovanella L, Ceriani L, Maffioli M. Postsurgery serum thyroglobulin disappearance kinetic in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck* 2010; 32:568.

Grammaticos P. Some of the statements of the International Committee on Nuclear Technology (ILK) about the impacts of the Chernobyl accident after twenty years. *Hell J Nucl Med* 2006; 9: 2-4.

Grubbs EG, Evans DB. Role of lymph node dissection in primary surgery for thyroid cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5:623.

Guan H., Ji M., Bao R., Yh H., Wang Y., HouP., Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 1513-7.

Guadarrama FJ, Ferrero E, Bonachía O, Hijas E, Sánchez F, Moreno N, Lázaro J, Marcos A, Hidalgo M. Tiroides: embriología y anatomía aplicadas. *Cirugía Andaluza*. Marzo 2003. Vol 14, número 1 (7-14).

Gupta PK, Smith RB, Gupta H, et al. Outcomes after thyroidectomy and parathyroidectomy. *Head Neck* 2012; 34:477.

Haqv M, Harmer C. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 87-93.

Hara H, Fulton N, Yashizo T, et al. N-RAS mutation: an independent prognostic factor for aggressiveness of papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 1994; 116: 1010-1016.

Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma. Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1.779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993; 114:1050-1058.

Hay ID, Charboneau JW. The coming of age of ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of selected neck nodal metastases in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:2717.

Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy *versus* bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987; 102:1088-1095.

Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19:545.

Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. Histological typing of thyroid tumours, 2<sup>nd</sup> ed., no 11. In: *International Histological Classification of Tumours*, World Health Organization. New York: Springer-Verlag; 1988. p.1–20.

Hemminki K, Dong C. Familial relationships in thyroid cancer by histopathological type. *Int J Cancer* 2000. 8(2): 201-205.

Henderson YC, Shellenberger TD, Williams MD, et al. High rate of BRAF and RET/PTC dual mutations associated with recurrent papillary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15:485.

Herrera MF, López-Graniel CM, Saldaña J, Gamboa-Domínguez A, Richaud-Patin Y, Vargas Vorackova F et al. Papillary thyroid carcinoma in Mexican patients: clinical aspects and prognostic factors. *World J Surg* 1996; 20:94-100



Hidalgo M, Galan JJ, Sáez C, Ferrero E, Castilla C, Ramírez-Lorca R, Peláez P, Ruiz A, Japón MA, Royo JL. Methylation alterations are not a major cause of PTTG1 misregulation. *BMC Cancer* Apr 2008. 21;8:110.

Hidalgo M, Saez ME, Martínez-Tello FJ, Morón FJ, Ferrero Herrero E, Labalde Martínez, Rigopoulou D, Ballestin Carcavilla C, Ruiz A, Royo JL, Ramírez Lorca R. Absence of allelic imbalance involving EMSY, CAPN5, and PAK1 genes in Papillary thyroid carcinoma. *J Endocrinol*. 2008. Invest.

Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. *Cancer* 2006; 106:1286.

Howell GM, Nikiforova MN, Carty SE, et al. BRAF V600E mutation independently predicts central compartment lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:47.

Huang SH, Wang PW, Huang YE, et al. Sequential follow-up of serum thyroglobulin and whole body scan in thyroid cancer patients without initial metastasis. *Thyroid* 2006; 16:1273.

Hughes CJ, Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: A matched-pair analysis. *Head Neck* 1996; 18: 127-132.

Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000; 89:202.

Iervasi A, Iervasi G, Ferdeghini M, et al. Clinical relevance of highly sensitive Tg assay in monitoring patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67:434.

Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, et al. Radiation dose response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. *JAMA* 2006; 9: 1011-1022.

Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: how should it be treated? *World J Surg* 2004; 28:1115.

Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. Ultrasonographically and anatomopathologically detectable node metastases in the lateral compartment as indicators of worse relapse-free survival in patients with papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2005; 29:917.

Ito Y, Uruno T, Nakano K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003; 13:381.

Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:175.

Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, et al. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1988; 12:22.

Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006; 16:1229.

Jukkola A., Bloigu R., Ebeling T., Salmela P., Blanco G. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications. *Endocrine-Related Cancer* 2004. 11 571-579.

Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer: incidence, characteristics and predictors of survival among 43,738 patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1874–80.

Khan N, Oriuchi N, Higuchi T, et al. PET in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Br J Radiol* 2003; 76:690.

Kim E, Park JS, Son KR, et al. Preoperative diagnosis of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, computed tomography, and combined ultrasound with computed tomography. *Thyroid* 2008; 18:411.

Kim TH, Park YJ, Lim JA, et al. The association of the BRAF(V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Cancer* 2012; 118:1764.

Kim WG, Yoon JH, Kim WB, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4683.

Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, et al. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63:1454.

Kjellman P, Wallin G, Hoog A, et al. MIB-1 index in thyroid tumors: a predictor of the clinical course in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2003; 13: 371-380.

Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5047.

Koh JM, Kim ES, Ryu JS, et al. Effects of therapeutic doses of <sup>131</sup>I in thyroid papillary carcinoma patients with elevated thyroglobulin level and negative <sup>131</sup>I whole-body scan: comparative study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58:421.

Koo BS, Choi EC, Yoon YH, et al. Predictive factors for ipsilateral or contralateral central lymph node metastasis in unilateral papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2009; 249:840.

Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery* 2003; 134:946.

Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997; 337:888.

Latarjed M.; Ruiz Liard A. *Cuerpo o Glándula Tiroides* (Pág. 1839-1852). Ed. Médica panamericana. *Anatomía Humana*. 1983 Tomo II.

Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison *Ann Surg*. 2007 Mar;245(3):366-78.

Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, et al. Prognostic factors for persistent and recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5723-5729.

Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1310.

Lee JH, Lee ES, Kim YS. Clinicopathologic significance of BRAF V600E mutation in papillary carcinomas of the thyroid: a meta-analysis. *Cancer* 2007; 110:38.

Lerch H, Schober O, Kuwert T, et al. Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. *J Clin Oncol*. 1997;15:2067–2075.

Lewis BD, Hay ID, Charboneau JW, et al. Percutaneous ethanol injection for treatment of cervical lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:699.

LinJD, LiouMJ, ChaoTC ,et al. Prognostic variables of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with lymph node metastases and with- out distant metastases. *Endocrine-Related Cancer* 1999; 6: 109-115.

Lind P, Gallowitsch HJ, Langsteger W, et al. Technetium-99m-tetrofosmin whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1997; 38:348.

Little JB. Radiation carcinogenesis. *Carcinogenesis*.1999.21(3): 397-404.

LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Mod Pathol* 2011;24(Suppl 2):S1–9.

Lope Carvajal V y Pollán Santamaría M. Epidemiología del cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr*. 2005;52(Supl 1):2-10

Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based nested case-control study. *Cancer* 2006; 20: 524-531

Ma C, Kuang A, Xie J. Radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma with thyroglobulin positive and radioactive iodine negative metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD006988.

Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002; 26:22.

Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2005; 103:2269.

Malchoff CD, Malchoff DM. Familial nonmedullary thyroid carcinoma. *Semin Surg Oncol* 1999; 16:16.

Malchoff CD, Malchoff DM. The genetics of hereditary nonmedullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2455.

Malchoff CD, Sarfarazi M, Tendler B, et al. Papillary thyroid carcinoma associated with papillary renal neoplasia: genetic linkage analysis of a distinct heritable tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1758.

Marcos A, Ferrero E, Moreno N, Lázaro J, Peláez P, Sánchez de Pedro F, Guadarrama FJ, Butrón T, Ramos R, Pascual A, Hidalgo M. Nódulo tiroideo. Evaluación clínico-funcional, pruebas de imagen y tratamiento quirúrgico. *Cir Andaluza*. Marzo 2003.Vol.14 Número 1:14-19.

Mato A, Gippini A, Peino R, Ganoso P,Uriel B. Carcinoma diferenciado de tiroides en un área de bocio endémico. Estudio clínico y correlación pronóstica. *An Med Interna*; 13(11): 537-540. 1996.

Maxon, HR, Smith, HS. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19:685.

Maxon HR .The role of 131I in the treatment of thyroid cancers. *Thyroid Today* 1993; 16: 1-9

Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97:418.

Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1490.

Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1433.

McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, et al. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 2002; 34:554.

McLeod DS, Sawka AM, Cooper DS. Controversies in primary treatment of low-risk papillary thyroid cancer. *Lancet* 2013; 381:1046.

Momesso DP, Vaisman F, Cordeiro de Noronha Pessoa CH, Corbo R, Vaisman M. Small differentiated thyroid cancer: time to reconsider clinical management and treatment. *Surg Oncol*. 2012; 21(4):257-62.

Monchik JM, Donatini G, Iannuccilli J, Dupuy DE. Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection treatment for recurrent local and distant well-differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2006; 244:296.

Mondéjar P, Picó A, Seguí J, López Maciá A. Usefulness of galectin-3 expression in the clinical behavior of differentiated thyroid carcinoma. *Med Clin (Barc)* 2008; 130(5):161-4.

Moreno MA, Edeiken-Monroe BS, Siegel ER, et al. In papillary thyroid cancer, preoperative central neck ultrasound detects only macroscopic surgical disease, but negative findings predict excellent long-term regional control and survival. *Thyroid* 2012; 22:347.

Moreno N, Ferrero E, Lázaro J, Peláez P, Marcos A, Sánchez de Pedro F, Guadarrama FJ, Hijas E, Hidalgo M. Cáncer diferenciado de tiroides. Tratamiento quirúrgico y seguimiento postoperatorio. *Cirugía Andaluza*. Marzo 2003. Vol. 14, Número 1, (33-39).

Motosugi U, Murata S, Nagata K, et al. Thyroid papillary carcinoma with micropapillary and hobnail growth pattern: a histological variant with intermediate malignancy? *Thyroid* 2009; 19:535.

Muresan MM, Olivier P, Leclère J, et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15:37.

Nagataki S, Shibata Y, Inoue S, et al. Thyroid disease among atomic bomb survivors in Nagasaki. *JAMA* 1994; 272: 364-370.

Namba H, Matsuo K, Fagin JA. Clonal composition of benign and malignant human thyroid tumors. *J Clin Invest* 1990; 86:120.

National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology and End Results. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> (Accessed on May 21, 2013).



National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (Accessed on September 14, 2011).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (Accessed on April 01, 2014).

Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H. Classification of papillary cancer of the thyroid based on prognosis. *World J Surg.* 1994;18:552– 558.

Nikiforov YE., Biddinger PW:, Thompson LDP: Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins second Edition 2012. C 7 108-111.

Nikiforov YE. RET/PTC rearrangement in thyroid tumors. *Endocr Pathol* 2002; 13: 3-16.

Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, et al. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res* 1997; 57:1690.

Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5399.

Nikiforova MN, Wald AI, Roy S, et al. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:E1852.

Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H. Classification of papillary cancer of the thyroid based on prognosis. *World J Surg* 1994; 18:522-557.

Noguchi S, Noguchi A, Murakami N. Papillary carcinoma of the thyroid. I. Developing pattern of metastasis. *Cancer* 1970; 26:1053.

Noguchi S, Murakami N. The value of lymph-node dissection in patients with differentiated thyroid cancer. *Surg.Clin.North.Am.* 67:251-261,1987.

Ortiz Sebastian S, Rodriguez Gonzalez JM, Parilla Paricio P, et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic index for survival including the histological variety. *Arch Surg.* 2000;135:272-277

Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, et al. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:98.

Paccini F et al. Consenso europeo, the European thyroid cancer task force. *Eur J Endocrinol.* 14:787-803. 2006.

Pacini et al. Consenso europeo sobre el carcinoma diferenciado tiroideo. *Endocrinol Nutr.* 2007. 54(7): e1-e16.

Pacini F, Agate L, Elisei R, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic (131)I whole body scan: comparison of patients treated with high (131)I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4092.

Pacini F, Burrioni L, Ciuoli C, Di Cairano G, Guarino E. Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidencebased pproach. *Eur J Nuclear Med Mol Imaging.* 2004. 31:1443-9.

Pacini F, Capezzone M, Elisei R, et al. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1499.

Pacini F, Lippi F, Formica N, et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 1987; 28:1888.

Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3668.

Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:787.

Park JH, Lee YS, Kim BW, et al. Skip lateral neck node metastases in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2012; 36:743.

Park, SG, Reynolds, JC, Brucker-Davis, F, et al. Iodine kinetics during 131-I scanning in patients with thyroid cancer: comparison of studies with recombinant human TSH (rhTSH) versus hypothyroidism. *J Nucl Med* 1996; 37:15P.

Pascual MH, Royo JL, Martínez-Tello FJ, Crespo C, Salinas A, Ferrero Herrero E, López-García M, Real LM, Ruiz A, Ramírez-Lorca R. Exploring allelic imbalance within paraffin-embedded tumor biopsias using pyrosequencing technology. *Clin Chem Lab Med*. 2006.; 44(9).

Pasieka JL, Zedenius J, Auer G, et al. Addition of nuclear DNA content to the AMES risk-group classification for papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 1992;112:1154–1160.

Pelizzo MR, Toniato A, Grigoletto R. Surgical treatment of papillary thyroid carcinoma: uni and multivariate analysis of prognostic factors (TNM system included). *J Exp Clin Can Res* 1997; 16:261-265.

Pineda JD, Lee T, Ain K, et al. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1488.

Pisani T, Pantellini F, Centanni M, Vecchione A, Giovagnoli MR. Immunocytochemical expression of Ki67 and laminin in Hurthle cell adenomas and carcinomas. *Anticancer Res* 2003; 23:3323-6.

Pitoia F, Bueno F, Urciuoli C, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid cancer risk-stratified according to the American thyroid association and Latin American thyroid society risk of recurrence classification systems. *Thyroid* 2013; 23:1401.

Porterfield JR, Cassivi SD, Wigle DA, et al. Thoracic metastasectomy for thyroid malignancies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36:155.

Prescott JD, Sadow PM, Hodin RA, Le LP, Gaz RD, Randolph GW, Stephen AE, Parangi S, Daniels GH, Lubitz CC. BRAF V600E status adds incremental value to current risk classification systems in predicting papillary thyroid carcinoma recurrence. *Surgery* 2012; 152(6):984-90.

Pujol P, Daures JP, Nsakala N, et al. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4318.

Qubain SW, Nakano S, Baba M, et al. Distribution of lymph nodemicrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2002; 131:249.

Rau M. Health effects of the Chernobyl accident: fears, rumours and the truth. *Eur J Cancer*. 2003 Feb;39(3):295-9.

Ramírez-Lorca R, E Ferrero Herrero, ME , M Labalde Martinez, LM Real, A Ruiz & M Hidalgo Pascual. Loss of heterozygosity and genetic association analyses within 11q13.5-q14 chromosomal region in papillary thyroid carcinoma. *Endocrine Abstracts* 2006. 11 P791.

Randolph GW, Duh QY, Heller KS, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid* 2012; 22:1144.

Rego-Iraeta A, Pérez Méndez LF, Mantinan B, Garcia-Mayor RV. Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain : true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*.2009;19:333–40.

Remy H, Borget I, Leboulleux S, et al. <sup>131</sup>I effective half-life and dosimetry in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 2008; 49:1445.

Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Res* 2009; 69:4885.

Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2004, National Cancer Institute, Bethesda, MD. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/)

Ríos A, Rodríguez JM, Ferri B, Matínez-Barba E, Febrero B, Parrilla P. Are prognostic scoring systems of value in patients with follicular thyroid carcinoma? *Eur J Endocrinol*. 2013 Oct 21;169(6):821-7.

Rippe V, Drieschner N, Meiboom M, et al. Identification of a gene rearranged by 2p21 aberrations in thyroid adenomas. *Oncogene* 2003; 22:6111.

Robbins SL, Cotrand RD, Kumar V. Glándula tiroides. Patología estructural y funcional (5ª edición en castellano). Madrid; Editorial Interamericana-McGraw-Hill, 1995.

Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, et al. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3242.

Robbins RJ, Srivastava S, Shaha A, et al. Factors influencing the basal and recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin in patients with metastatic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:6010.

Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:619.

Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:498.

Robenshtok E, Grewal RK, Fish S, et al. A low postoperative nonstimulated serum thyroglobulin level does not exclude the presence of radioactive iodine avid metastatic foci in intermediate-risk differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid* 2013; 23:436.

Rodríguez CS, Labastida AS, Olano NO, Muñoz CML. Morbilidad debida a tiroidectomía por cáncer. *Cir Gen* 1996; 18:92-97.

Rodríguez Carballeira M, Coll Roldua I, Del Pozo Pico C, Soler Rich R, García Pascual L, Balseéis Coca M. Cancer folicular de tiroides de presentación atípica. *An Med Interna*. 1995; 12(6): 291-293.

Roh JL, Kim JM, Park CI. Central lymph node metastasis of unilateral papillary thyroid carcinoma: patterns and factors predictive of nodal metastasis, morbidity, and recurrence. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:2245.

Roh JL, Park JY, Park CI. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg* 2007; 245:604.

Ronga G, Filesi M, Montesano T, et al. Death from differentiated thyroidcarcinoma: retrospective study of a 40-year investigation. *Cancer Biother Radiopharm* 2002; 17: 507-514

Rosai J, Carcangiu ML, De Lellis RA. Tumors of the thyroid gland. In: *Atlas of tumor pathology*, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 1992. Vol Fascicle 5.

Rosario PW, Purisch S. Does a highly sensitive thyroglobulin (Tg) assay change the clinical management of low-risk patients with thyroid cancer with Tg on T4 < 1 ng/ml determined by traditional assays? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68:338.

Ross DS, Litofsky D, Ain KB, et al. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1043

Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone. *Thyroid* 1994; 4:319.

Ross DS. Long-term management of differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19:719.

Rossi R, Roti E, Trasforini G, et al. Differentiated thyroid cancers 11-20 mm in diameter have clinical and histopathologic characteristics suggesting higher aggressiveness than those  $< \text{ or } = 10$  mm. *Thyroid* 2008; 18:309.

Rouxel A, Hejblum G, Bernier MO, et al. Prognostic factors associated with the survival of patients developing loco-regional recurrences of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5362-5368.

Saad AG, Kumar S, Ron E, et al. Proliferative activity of human thyroid cells in various age groups and its correlation with the risk of thyroid cancer after radiation exposure, *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2672-2676.

Saavedra Vallejo MP, Dómine M, Santana A, Álvarez Escolá C, Álvarez-Mon M. Cancer de tiroides. Carcinoma diferenciado, pobremente diferenciado y anaplásico. Linfoma tiroideo, otros tumores malignos tiroideos. Etiopatogenia y manifestaciones clínicas. *Medicine*; 7(44):1944-1953. 1997.

Sadler GP, Clark OH, Van Heerden JA, Parley DR. *Tiroides y Paratiroides*. Mexico: McGraw-Hill Interamericana, 1999. 1788-1802..

Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:714.

Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331:1249.



Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, et al. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3668.

Schaap J, Eustatia-Rutten CF, Stokkel M, et al. Does radioiodine therapy have disadvantageous effects in non-iodine accumulating differentiated thyroid carcinoma? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57:117.

Schlumberger M, Arcangioli O, Piekarski JD, et al. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays. *J Nucl Med* 1988; 29:1790.

Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996; 37:598.

Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2487.

Schroeder PR, Haugen BR, Pacini F, et al. A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:878.

Schuff KG, Weber SM, Givi B, et al. Efficacy of nodal dissection for treatment of persistent/recurrent papillary thyroid cancer. *Laryngoscope* 2008; 118:768.

Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Intermediate-risk group for differentiated carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1994; 116:1036-1041.

Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995; 118:1131.

Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope* 2004;114:393-402.

Schaller RT Jr, Stevenson JK. Development of carcinoma of the thyroid in iodine-deficient mice. *Cancer*. 1966 Aug;19(8):1063-80.

Sherman SI, Angelos P, Ball DW, et al. Thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5:568.

Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, et al. Prospective multicenter study of thyroiscarcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer* 1998; 83:1012.

Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, et al. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. *Eur J Radiol* 1998; 29:4.

Sitges-Serra A, Sancho JJ. *Cirugía endocrina*, Arán Ediciones 1999.

Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, et al. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human tsh-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:82.

Smith VA, Sessions RB, Lentsch EJ. Cervical lymph node metastasis and papillary thyroid carcinoma: does the compartment involved affect survival? Experience from the SEER database. *J Surg Oncol* 2012; 106:357.

Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds): *TNM Classification of Malignant Tumours* (ed 7). Weinheim, Germany, Wiley, 2009

Soh EY, Clark OH. Surgical considerations and approach to thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25:115.

Solorzano CC, Carneiro DM, Ramirez M, et al. Surgeon-performed ultrasound in the management of thyroid malignancy. *Am Surg* 2004; 70:576.

Somerville H, Steinbeck K, Delbridge L, Stevens M. Thyroid cancer after neck irradiation during childhood. *Lancet* 2005; 366: 805.

Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, et al. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 1998; 228:320.

Spencer C, Fatemi S, Singer P, et al. Serum Basal thyroglobulin measured by a second-generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010; 20:587.

Spencer CA, Lopresti JS. Measuring thyroglobulin and thyroglobulin autoantibody in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4:223.

Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits, and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24:841.

Stulak JM, Grant CS, Farley DR, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg* 2006; 141:489.

Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, et al. A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. *Surgery*. 2004;135:139–148.

Sugg SL, Ezzat S, Rosen IB, et al. Distinct multiple RET/PTC rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4116-4122

Tielens ET, Sherman SI, Hruban RH, Ladenson PW. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study. *Cancer* 1994; 73:424.

Torlontano M, Crocetti U, Augello G, et al. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, 131I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:60.

Toubert ME, Cyna-Gorse F, Zagdanski AM, et al. Cervicomedial magnetic resonance imaging in persistent or recurrent papillary thyroid carcinoma: clinical use and limits. *Thyroid* 1999; 9:591.

Tran Cao HS, Johnston LE, Chang DC, Bouvet M. A critical analysis of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system for differentiated thyroid carcinoma in young patients on the basis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry. *Surgery*. 2012;152:145-51.

Triponez F, Poder L, Zarnegar R, et al. Hook needle-guided excision of recurrent differentiated thyroid cancer in previously operated neck compartments: a safe technique for small, nonpalpable recurrent disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4943.

Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, et al. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 55: 794-804.

Tuttle RM, Leboeuf R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37:419.

Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010; 20:1341.

Tuttle RM. Risk-adapted management of thyroid cancer. *Endocr Pract* 2008; 14:764.

Tyler DS, Winchester DJ, Caraway NP, et al. Indeterminate fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: identification of subgroups at high risk for invasive carcinoma. *Surgery* 1994; 116:1054.

Tzavara I, Vlassopoulou B, Alevizaki C, et al. Differentiated thyroid cancer: a retrospective analysis of 832 cases from Greece. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 643-654

Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77:132.

Vaisman F, Shaha A, Fish S, Michael Tuttle R. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75:112.

Vaisman F, Tala H, Grewal R, Tuttle RM. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid* 2011; 21:1317.

Valli N, Catargi B, Ronci N, et al. Evaluation of indium-111 pentetateotide somatostatin receptor scintigraphy to detect recurrent thyroid carcinoma in patients with negative radioiodine scintigraphy. *Thyroid* 1999; 9:583.

Van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, Salomao D, Ebersold JR, Bergstralh EJ, et al. Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a non threatening malignancy. *Surgery* 1992;112:1130-6.

Van Tol KM, Jager PL, Piers DA, et al. Better yield of (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma during thyrotropin stimulation. *Thyroid* 2002; 12:381.

Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN, Haynie TP. Clinical outcome of patients with papillary thyroid carcinoma who have recurrence after initial radioactive iodine therapy. *Cancer* 1996; 78:493.

Vickery AL Jr, Carcangiu ML, Johannessen JV, *et al.* Papillary carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1985;2:90-100.

Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, et al. Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. *Br J Cancer* 2001; 84:1586.

Voutilainen PE, Multanen MM, Leppäniemi AK, et al. Prognosis after lymph node recurrence in papillary thyroid carcinoma depends on age. *Thyroid* 2001; 11:953.

Wada N, Nakayama H, Suganuma N, et al. Prognostic value of the sixth edition AJCC/UICC TNM classification for differentiated thyroid carcinoma with extrathyroid extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:215.

Wada N, Suganuma N, Nakayama H, et al. Microscopic regional lymph node status in papillary thyroid carcinoma with and without lymphadenopathy and its relation to outcomes. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392:417.

Wang H, Fu HL, Li JN, et al. Comparison of whole-body 18F-FDG SPECT and posttherapeutic 131I scintigraphy in the detection of metastatic thyroid cancer. *Clin Imaging* 2008; 32:32.

Wang W, Larson SM, Fazzari M, et al. Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1107.

Wang W, Larson SM, Tuttle RM, et al. Resistance of [18f]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid* 2001; 11:1169.

Ward LS, Assumpcao LV. Thyroid cancer: prognostic factors and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004; 48:126-36.

Ward LS, Marrone M, Camargo RY, Watanabe T, Tincani AJ, Matos PS, Assumpcao LV, Tomimori E, Kulcsar MA, Nunes MT, Nogueira CR, Kimura ET. Low-risk differentiated thyroid carcinoma literature review and management guidelines. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2006; 50:550-7.

Weber T, Schilling T, Buchler MW. Thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol*, 2006;18:30-5.

Wexler JA, Sharretts J. Thyroid and bone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36:673.

Wong JB, Kaplan MM, Meyer KB, Pauker SG. Ablative radioactive iodine therapy for apparently localized thyroid carcinoma. A decision analytic perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19:741.

Xiaolong Li, Ccuizhao, Dandan Hu, Yang Yu, Jin Gao , Wenchuan Zhao, and Ming Gao; Hemithyroidectomy increases the risk of disease recurrence in patients with ipsilateral multifocal papillary thyroid carcinoma. *Oncology Letters*. 2013; 5(4): 1412–1416.

Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA* 2013; 309:1493.

Xing M, Liu R, Liu X, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol* 2014; 32:2718.

Xing M, Westra WH, Tufano RP, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6373



Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev* 2007; 28:742.

Yildirim E. A model for predicting outcomes in patients with differentiated thyroid cancer and model performance in comparison with other classification systems. *J Am Coll Surg*. 2005;200:378–392. □

Yuan Zhao, Yang Zhang, Xing-jun Liu, and Bing-yin Shi. Prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma and review of the literature. *Tumori*. 2012. 98: 233-237,

Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 2008; 144:1070.

Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, et al. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma -- surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56:377.

Zhang L, Wei WJ, Ji QH, et al. Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1066 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1250.

Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, et al. Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. An unusually high prevalence of ras mutations. *Am J Clin Pathol* 2003; 120:71.